UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1957. — N° 229

L'ÉLECTROPHORÈSE CHEZ LES CANCÉREUX

(Étude statistique)

Travail effectué dans le Service d'Électro-Radiologie
(Professeur J. REBOUL)
et au Laboratoire de Biochimie du Centre Régional
de Transfusion Sanguine de Bordeaux
(Professeur L. MASSÉ)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 1957.

PAR

Victor-Charles CLAPIER

Élève de l'École principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer.
Né à LANTOSQUE (Alpes-Maritimes), le 22 novembre 1931.

Examinateurs de la Thèse	MM. REBOUL, professeur	*Président.*
	MAGENDIE, professeur	*Juges.*
	DUHAMEL, maître de conférences, agrégé	*Juges.*
	DARMAILLACQ, agrégé	*Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly, 6

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0079

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1957. — N° 229

L'ÉLECTROPHORÈSE CHEZ LES CANCÉREUX

(Étude statistique)

Travail effectué dans le Service d'Électro-Radiologie
(Professeur J. REBOUL)
et au Laboratoire de Biochimie du Centre Régional
de Transfusion Sanguine de Bordeaux
(Professeur L. MASSÉ)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 1957.

PAR

Victor-Charles CLAPIER

Élève de l'École principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer.
Né à LANTOSQUE (Alpes-Maritimes), le 22 novembre 1931.

Examinateurs de la Thèse

MM. REBOUL, professeur ..... *Président*
MAGENDIE, professeur .....
DUHAMEL, maître de conférences, agrégé ..... *Juges*
DARMAILLACQ, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly 6

1957

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.
DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, CREYX, MAURIAC, GOLSE.

PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.		MM.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	G. PORTMANN.	Anatomie	R. DUFOUR.
Clinique chirurgicale	F. PAPIN.	Clinique médicale	P. BROUSTET.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Clinique gynécologique	J. MAGENDIE.
Clin. méd. et des mal. infect.	E. AUBERTIN.	Chimie biologique et médicale	F. TAYEAU.
Clinique odonto-stomatologique.	X.-J. DUBECQ.	Anatomie générale et histologie.	G. MAYER.
Pharmacie	G. VITTE.	Physique pharmaceutique (T. P.).	P. BLANQUET.
Physiologie	R. FABRE.	Pathol. générale et expérimentale.	R. SARIC.
Clin. des mal. nerv. et mentales.	DELMAS-MARSALET.	Clin. chirurg. infant. et orthopéd.	L. POUYANNE.
Clin. des mal. cutanées et syphil.	C. JOULIA.	Hydrologie thérap. et climatol.	J.-J. DUBARRY.
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE.	Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC.
Clinique médicale	R. DE GRAILLY.	Immunologie (T. P.)	R. PAUTRIZEL.
Clin. des mal. des voies urinaires.	R. DARGET.	Bactériologie	G MOUSTARDIER.
Méd. légale et méd. du travail.	P. DERVILLEE.	Carcinologie	A. LACHAPELE.
Clin. méd. des mal. des enfants.	A. FONTAN.	Hydrologie pharmaceut. (T. P.)	P. CAZAUX.
Hygiène et clin. de la tubercul.	F. PIECHAUD.	Clinique ophtalmologique	E. BESSIERE.
Physique méd. et pharmaceut.	C. PIFFAULT.	Anat. pathol. et microscop. clin.	H. LEGER.
Toxicologie et hygiène appliquée.	R. CASTAGNOU.	Matière médicale	J. MASQUELIER.
Electroradiol. et clin. d'électric. médicale	J. REBOUL.	Médec. et hygiène tropic. et clin. des maladies exotiques	G. MORETTI.
Clinique chirurgicale	L. MASSE.	Pathol. et technique chirurgicales.	P. LAUMONIER.
Botanique et cryptogamie	R. GIRARD.	Pathologie médicale	J. LENG-LEVY.
Chimie	P. MESNARD.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. DESPONS (Oto-Rhino-Laryngologie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.	Pharmacie (2e Section)	R. QUILICHINI.
Anatomie	F. RIGAUD.	Histologie	R. STOLL.
Biochimie médicale	E. NEUZIL.	Anatomie	H. CABANIE.
Pathologie expérimentale	J. FAURE.	Physique médicale	J. DUHAMEL.
		Pharmacie (1re Section)	P. ROMAIN.

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale); J. BIRABEN (Anatomie pathologique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Dermatologie et syphiligraphie	P. LE COULANT.	Obstétrique	G. FAUGERE.
Médecine générale	M BERGOUIGNAN.	Odonto-stomatologie	P. BENOIT.
Chirurgie générale	J. CHAVANNAZ.	Médecine générale	G MARTIN DUPONT.
Pédiatrie et puériculture	P. VERGER.	Médecine générale	J. DAVID GHAUSSI.
Urologie	J. LANGE.	Médecine générale	J. RIVIERE.
Obstétrique	L. CHASTRUSSE.	Chirurgie générale	P. DARMAILLACQ.
Méd. légale et méd. du travail.	P. L'EPEE.	Ophtalmologie	L. CORCELLE.
Chirurgie générale	J. VILLAR.	(Oto-rhino-laryngologie).	M. PORTMANN.
Chirurgie générale	R. TINGAUD.	Pneumo-phtisiologie	P. FREOUR.
Chirurgie générale	J. DEPAULIS.	Neurologie et psychiatrie	M. BLANC.
Médecine générale	A. LAVIGNOLLE.		

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Obstétricie sociale	P. MAHON.	Zoologie pharmaceutique	J. BAILENGER.
Oto-rhino-laryngologie	J. DESPONS.	Physiologie	Mme LINQUETTE.
Accouchements	L. CHASTRUSSE. G. FAUGERE.	Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU.
Puériculture	P. VERGER. G. PERY.	Phytopharmacie	R. CORTESI.
Législation pharmaceutique	F. COUSTOU.	Droit médical international	J.-M. AUBY.
Cryptogamie	H. LAUBIE.	Médecine légale	P. L'EPEE.
Organographie et physiol. végét.	G. TEMPERE.	Séméiologie médicale	J. RIVIERE.
Chimie biologique analytique	R. NIVET.	Séméiologie chirurgicale	J. DEPAULIS.
Chimie analytique	R. BABIN.	Embryologie	R. STOLL.
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR. J. CHAVANNAZ. R. TINGAUD. F. LAPORTE.	Bactériologie	DULONG DE ROSNAY.
		Pathologie médicale	M BERGOUIGNAN. A. LAVIGNOLLE.

Le Secrétaire principal de la Faculté : André GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

MORT AU CHAMP D'HONNEUR LE 13 JUIN 1940.

Que son souvenir reste pour moi un exemple toujours présent.

A MA MERE

Ce modeste témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

Dont l'amour fut pour moi un réconfort et un soutien.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A Monsieur F. MESNIER

Ancien Interne des Hôpitaux,
Chef de Laboratoire de Biochimie au Centre régional de Transfusion sanguine.

Vous nous avez accueilli avec bienveillance.

Vos enseignements et votre aide efficace ont été pour nous le meilleur des soutiens.

Recevez ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur L. MASSÉ

Professeur de Clinique chirurgicale,
Chirurgien des Hôpitaux,
Directeur du Centre régional de Transfusion sanguine
et de dessiccation du Plasma de Bordeaux,
Associé national de l'Académie de Chirurgie,
Membre du Comité français de l'Association internationale de Chirurgie
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier dans l'Ordre de la Santé publique,
Officier des Palmes académiques.

Vous nous avez reçu avec bonté au Centre régional de Transfusion sanguine. Nous vous présentons l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A TOUS CEUX QUI, AU CENTRE REGIONAL
DE TRANSFUSION SANGUINE,
NOUS ONT PRETE UN AMICAL CONCOURS
DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin général LE BRETON

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945,
Croix de guerre T.O.E.,
Chevalier des Palmes académiques.

A Monsieur le Médecin en chef de 2e classe FUCHS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et de la France d'Outre-Mer,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre T.O.E.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur J. MAGENDIE

Professeur de Clinique gynécologique,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier des Palmes académiques.

Monsieur le Docteur J. DUHAMEL

Maître de conférences agrégé de Physique médicale,
Ancien Elève de l'Ecole polytechnique.

C'est journellement que vous nous avez guidé dans ce monde complexe et nouveau qu'est pour nous la statistique. Ce travail vous doit la rigueur mathématique sans laquelle nous n'aurions pu le mener à bien. Veuillez en accepter l'hommage reconnaissant.

Monsieur le Professeur R. DARMAILLACQ

Agrégé de Chirurgie générale,
Chirurgien des Hôpitaux,
Croix de guerre.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. REBOUL

Professeur d'électro-radiologie et de Clinique d'électricité médicale,
Officier des Palmes académiques.

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse; vous avez rassemblé un grand nombre d'examens indispensables à notre travail; vous nous avez toujours prodigué les conseils les plus éclairés; vous nous faites l'honneur de bien vouloir présider notre jury de thèse. Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre profonde et respectueuse gratitude.

L'ÉLECTROPHORÈSE CHEZ LES CANCÉREUX

(Étude statistique)

INTRODUCTION

« Les protéines sont des constituants fondamentaux de la cellule cancéreuse: les enzymes de ces cellules sont des protéines. De même, les chromosomes et les facteurs déterminant la vitesse de reproduction cellulaire sont constitués par des combinaisons de protéines, ou des combinaisons de protéines et d'acide nucléique. En bref, des modifications qualitatives et quantitatives des protéines caractérisent sans aucun doute divers types de processus néoplasiques. Il suffit donc de mettre en évidence ces altérations. »

Ch. Huggins.

Nous nous sommes efforcé dans ce travail, inspiré par M. le Professeur Reboul, de déterminer, par la méthode statistique, d'éventuelles modifications de l'électrophorégramme, qui, selon Huggins, ne peuvent manquer d'accompagner la maladie cancéreuse.

Nous avons commencé par nous livrer à une étude rapide du sérum des sujets normaux au Laboratoire de Biochimie du Centre régional de Transfusion sanguine.

Nous avons ensuite comparé statistiquement les cancéreux aux sujets normaux, puis certains types de cancéreux entre eux.

Nous avons enfin ajouté quelques mots sur les modifications dont s'accompagnent en général une amélioration ou une aggravation de l'état des malades.

Nous avons adopté le plan suivant :

1. *L'électrophorèse.*
2. *Aperçu bibliographique.*
3. *Etude électrophorétique des sujets normaux.*
4. *Etude et classifications des cancéreux.*
5. *Etude statistique de l'électrophorèse des cancéreux et des sujets normaux.*
6. *Electrophorèse et évolution du cancer.*
7. *Conclusions.*

L'ELECTROPHORESE

L'électrophorèse libre de Tiselius, méthode utilisée seulement dans le domaine de la recherche pure, ne pouvait être utilisée dans la clinique. L'électrophorèse sur papier, par contre, devenue une analyse courante, permet d'obtenir un grand nombre d'examens, et rend ainsi possible l'étude statistique.

Dans notre travail, la technique utilisée est celle de la micro-électrophorèse sur papier, type Durrum, selon une modification de la technique de Machebœuf. Nous donnerons ici très brièvement la description des appareillages et le mode opératoire employés au Centre régional de Transfusion sanguine de Bordeaux, Laboratoire de Biochimie.

Nous avons fait usage d'un appareil construit par J. Quéré pour les besoins du C. R. T. S. de Bordeaux. Cet appareil permet l'électrophorèse simultanée de 15 sérums. Les papiers (Schleicher et Schultze 2043-B de 25 × 6 centimètres) sont disposés en V inversé et les électrodes sont immergées dans une cuve interne, faisant tampon aux variations de pH par électrolyse (solution-tampon : Michaelis Véronal-Acétate de pH 8,6).

Chaque bande de papier est divisée en trois pistes, sur lesquelles on place une tache de sérum-témoin normal (constitué par un pool de 10 à 20 sérums normaux) et deux de sérums pathologiques différents. Les quantités de sérum sont déterminées de façon à obtenir sur la feuille de papier un dépôt de la même quantité de protéines. Le taux des

Protéines totales est évalué par la méthode gravimétrique de Philips-Van Slike.

On fait passer le courant pendant quinze heures (150 volts, 2 milliampères). On sèche, on colore par le noir d'amide et on lave. Après passage dans un bain d'huile pour rendre le papier translucide, chaque piste est passée au Titromatic J. Quéré, qui, au moyen d'une lampe à filament rectiligne, d'une cellule photo-électrique et d'un dispositif d'enregistrement par servo-moteur, transforme en une courbe de densité optique les différences d'intensité de coloration. Cette courbe est très voisine de celle donnée par la méthode de Tiselius. On la décompose en pics : Albumines, Globulines α_1, α_2, β, γ, dont on mesure la surface à l'aide d'un planimètre. On additionne ces surfaces, on calcule le pourcentage des fractions et on établit pour chaque fraction le rapport « taux pathologique/taux normal » (P/N). De ce rapport, on tire la valeur des taux pathologiques en rapportant les taux normaux aux valeurs obtenues par Ardry :

Albumines	61	± 3	%
Globulines-α_1	5	± 1	%
Globulines-α_2	7,5	± 1,5	%
Globulines-β	12,5	± 1	%
Globulines-γ	14	± 2	%
Globulines totales ...	39	± 3	%
Rapport A/G	1,56		

Sur les feuilles d'examen sont mentionnés les taux pathologiques, les taux normaux d'Ardry et le rapport P/N.

L'emploi, sur la même bande de papier, d'un pool de sérums servant de référence permet d'éliminer au maximum certaines causes d'erreur toujours possibles dues à la durée de l'électrophorèse, à la force ionique du tampon, à la température, à la coloration et même à la décoloration.

Pour de plus amples détails sur l'historique de l'électrophorèse et sur la technique utilisée au C. R. T. S., on se

rapportera à la thèse de Lombard (Bordeaux, 1955), effectuée dans le Laboratoire de Biochimie du C. R. T. S. de Bordeaux.

Nous ne nous dissimulons pas les défauts de cette façon d'opérer :

1° Elle admet comme étalon un pool de sérums dont rien ne dit que la composition coïncidera avec la valeur moyenne de la composition du sérum humain. Il serait plus exact de rapporter les résultats à un modèle de reproductibilité assurée.

2° En admettant même que le pool de référence ait la composition moyenne du sérum normal d'une population extrêmement importante, on sacrifie délibérément la notion de variance ou de dispersion d'un sérum normal par rapport à l'ensemble des sérums normaux : un résultat très différent de celui trouvé pour le pool n'a peut-être pas de signification pathologique, mais peut traduire un écart situé dans les limites de l'écart probable.

Il semblerait donc que la méthode correcte consiste à chercher un étalon absolu reproductible ou à s'assurer de la permanence des valeurs obtenues pour les pools.

On chercherait ensuite la dispersion des sérums normaux par rapport à cet étalon, et la valeur obtenue pour le sérum étudié serait exprimée non pas en pourcentage ou en rapport P/N, mais en unités d'écart du sérum normal.

Cette façon de procéder se heurte à des difficultés énormes : il n'existe pas de moyen, à l'heure actuelle, de faire en pratique des mesures absolues; la conservation des pools est trop mauvaise pour qu'on puisse étudier la permanence des valeurs d'un pool à l'autre. C'est d'ailleurs à cause de l'inexistence de l'étalon qu'on est obligé, à chaque mesure, de comparer le sérum suspect à un pool supposé normal et reproductible.

Quoi qu'il en soit, dans cette façon d'opérer, le résultat brut de la mesure n'est pas la valeur absolue du taux d'Albumine ou de Globulines, c'est le rapport P/N, dont on

déduit la valeur du taux pathologique. Par conséquent, dans notre critique des résultats, nous comparerons, pour les différents cancers, les rapports P/N et non pas les nombres absolus, à la seule réserve des Protéines totales pour lesquelles nous disposons de mesures faites chez le sujet normal (mesure absolue).

APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

Si les publications traitant des modifications électrophorétiques du sérum des cancéreux sont relativement nombreuses, la plupart des auteurs n'étudient que quelques cas peu nombreux, et il s'agit le plus souvent d'un type de cancer bien déterminé. En outre, on nous parle d'augmentation ou de diminution de telle ou telle fraction, mais les chiffres pathologiques ne sont pas toujours cités, et lorsqu'ils le sont, les chiffres correspondants des sujets normaux obtenus dans les mêmes conditions restent trop souvent ignorés, de telle sorte qu'il est impossible de savoir si les modifications rencontrées sont significatives ou correspondent uniquement à des impressions générales.

Nous allons cependant faire un rapide tour d'horizon sur ce qui a été publié au cours de ces dernières années, en considérant les différentes fractions les unes après les autres.

Le taux des Protéines totales du sérum n'est pas toujours étudié puisque cette recherche ne fait pas partie, à proprement parler, de l'électrophorèse; néanmoins, tous les auteurs qui s'intéressent à cette question notent une diminution de ce taux par rapport aux individus normaux. Nous citerons en particulier les travaux de Mider, Alling et Morton [33].

De même, l'unanimité se fait sur la diminution du taux des Albumines : Bernfeld et Homburger [5]; Delmon, Blanquet et Babin [17]; Gleason et Friedberg [21]; Huggins [24]; Locher [29]; Mider, Alling et Morton [33]; Stewart et French [41]. Certains auteurs précisent que cette hypoalbuminémie se maintient, même si l'on fournit au malade une grande quantité de protéines par voies buccale et paren-

térale (Homburger et Young [23]); elle persisterait, très longtemps après une intervention, chez des malades que l'on peut considérer comme guéris (Peterman et Hogness [35]). Par contre, Recoules [36], dans une étude du cancer de la prostate, reconnaît que les Protéines totales et les Albumines sont diminuées, mais légèrement, et il ajoute : « Ce qui est normal chez des sujets âgés et malades. »

A peu près tous les auteurs, semble-t-il, notent une augmentation des α-globulines, mais la plupart ne distinguent par la fraction α_1 et la fraction α_2. Nous citerons ici les travaux de : Creyssel, Morel, Vieux, Pichat, Croizat et Revol [12]; Delmon, Blanquet et Babin [17]; Huggins [24]; Kay [26]; Locher [29]; Mider, Alling et Morton [33]; Petermann et Hogness [35]; Roberts [37]; Stewart et French [41]; Usseglio, Calciati et Radica [44], et Winzler [47]. L'importance de cette augmentation est variable selon les auteurs.

La fraction globulinique β se trouve en général augmentée, de façon plus ou moins importante : Davidson et Lawrence [13]; Delmon, Blanquet et Babin [17]; Locher [29]; Mider, Alling et Morton [33]; Roberts [37]; Schultz, Shay, Jamison et Gruenstein [38]; F. B. Seibert, M. V. Seibert, Atno et Campbell [40]; Zeldis, Alling, Mac Coord et Kulka [49]. Mais Petermann et Hogness [35] ne trouvent aucune modification, et même Gleason et Friedberg [21] décrivent une nette diminution dans le carcinome spontané de la glande mammaire de la souris.

Les γ-globulines enfin sont augmentées, selon Davidson et Lawrence [13], Delmon, Blanquet et Babin [17], et Locher [29].

Elles sont diminuées pour Creyssel, Morel, Vieux, Pichat, Croizat et Revol [12] dans la leucémie lymphoïde chronique; pour Gleason et Friedberg [21], Schultz, Shay, Jamison et Gruenstein [38], Usseglio, Calciati et Radica [44], et pour Winzler [47].

Cette fraction n'est pas modifiée pour Andreoni et

Pisani 2], pour Mider, Alling et Morton [33] et pour Petermann et Hogness [35].

Signalons enfin que D. R. A. Wharton, G. L. Miller, M. L. Wharton, Hankwitz et E. E. Miller [46] ne rencontrent aucune modification pour toutes les fractions chez la souris blanche suisse.

Il semble donc que les résultats soient loin d'être les mêmes pour tous les auteurs. Cela s'explique aisément si l'on songe que les techniques, les appareillages, les colorants, les appareils de lecture photométrique, diffèrent d'un laboratoire à l'autre.

On peut cependant dire qu'en général le cancer semble provoquer une diminution des Protéines totales et des Albumines et une augmentation des α-globulines; ces modifications entraînent évidemment une diminution du rapport Albumines/Globulines, diminution qui peut aller jusqu'à l'inversion de ce rapport. On ne peut rien dire des fractions β et γ.

Signalons une exception importante à cette règle, la maladie de Kahler, qui entraîne des modifications électrophorétiques extrêmement nettes : forte augmentation des Protéines totales, dont le taux dépasse souvent 100 ou 120 grammes par litre, nette diminution des Albumines, et surtout présence d'un pic globulinique dans la zone des γ, des β, parfois même des α-globulines. Nous citerons ici les publications de : Adams, Alling et Lawrence [1]; Andreoni et Pisani [2]; Brux [10]; Carré [11]; Delbarre [15 et 16]; Kerjan [27]; Soulier [42]. La plupart de ces auteurs reconnaissent d'ailleurs que ces modifications ne sont pas rigoureusement constantes, puisqu'elles semblent manquer dans 10 à 20 % des cas (Carré [11]).

Qu'il nous soit enfin permis de citer deux travaux qui nous ont paru très importants, en ce sens qu'ils ont, dans une certaine mesure, orienté notre travail.

Il s'agit tout d'abord d'une étude statistique extrêmement intéressante, publiée par Andreoni et Pisani, de Milan [2]. Elle porte sur 152 cas de néoplasmes divers, que les auteurs

ont divisés en trois groupes selon le stade de l'évolution (stade local, stade régional, stade de généralisation). Ils ont cherché s'il existait des modifications significatives pour les valeurs des différentes fractions électrophorétiques entre ces trois groupes, et ils concluent à une diminution des Protéines totales et des Albumines et à une augmentation des fractions globuliniques α et β; « ces modifications tendent à s'accentuer toujours davantage en partant de la phase initiale et en allant à la phase la plus avancée ». Aucune modification significative n'est rencontrée pour les γ-globulines.

Remarquons qu'on a groupé ensemble des cancers fort différents, et surtout que les différents types de cancers sont loin d'être également représentés dans chacun des trois groupes; les cas d'épithéliomas de la peau, des lèvres et de la langue sont tous au stade local (groupe I), tandis que les cancers des voies digestives, du tractus uro-génital, du pancréas, du poumon, de la thyroïde, ainsi que les sarcomes, sont uniquement représentés dans les groupes II et III. Comme il n'est pas interdit de penser que chaque type de cancer peut s'accompagner de modifications plus ou moins importantes, une telle étude ne pourrait avoir toute sa valeur que si chaque catégorie de cancer comprenait des cas en nombre à peu près équivalent dans chacun des trois groupes. Enfin, les auteurs n'étudient pas le comportement des sérums normaux.

C'est en partie pour ces raisons que nous n'avons pas fait une étude équivalente : dans notre population, certains types de cancer sont à peu près tous au stade local, tandis que certains autres sont presque tous beaucoup plus avancés. En outre, les documents nous manquent dans un certain nombre de cas, pour pouvoir affirmer que tel ou tel malade présente ou non des adénopathies ou des métastases.

Nous avons préféré juger des modifications entraînées par l'évolution (aggravation ou amélioration après traitement) en comparant les résultats de deux ou de plusieurs électro-

phorèses pratiquées chez un même malade à quelques mois d'intervalle. Cette méthode est certes moins rigoureuse, mais c'est la seule que nous pouvions employer.

Nous voudrions enfin signaler plus particulièrement le travail effectué par Delmon, Blanquet et Babin [17] au Centre anticancéreux de Bordeaux. Ces auteurs étudient d'abord les électrophorèses de 50 sujets normaux et constatent une nette diminution des Albumines et une augmentation plus discrète de chacune des quatre fractions globuliniques, en fonction de l'âge. Ils considèrent ensuite les électrophorèses de 100 malades atteints de différents types de cancer et concluent à une hypoalbuminémie dans tous les cas avec hyperglobulinémie : chacune des quatre fractions est augmentée avec une fréquence allant de 90 à 100 % des cas.

Cette étude, fort intéressante, n'a cependant pas été envisagée du point de vue statistique, de sorte que nous ignorons les écarts-types correspondant aux chiffres des sujets normaux et les calculs de signification entre les chiffres des malades et ceux des individus normaux.

ETUDE ELECTROPHORETIQUE DES SUJETS NORMAUX

Le but principal de notre travail est d'étudier les modifications que la maladie cancéreuse provoque au niveau des différentes fractions protéiniques du sérum. Pour ce faire, il faut évidemment connaître les chiffres des individus normaux. Des tables de constantes ont été publiées par différents auteurs, mais nous ne pouvons nous y référer pour plusieurs raisons :

Il est bien connu que les chiffres varient largement suivant les auteurs, ceci est dû au fait que les appareils et les techniques diffèrent; en effet, le papier, le tampon, le voltage, la durée de l'électrophorèse, la disposition de la feuille de papier, etc., introduisent des modifications, relativement faibles certes, mais non négligeables, de sorte qu'on ne peut comparer que des tracés électrophorétiques. faits par les mêmes techniciens avec la même technique et le même appareil.

D'autre part, ces chiffres sont publiés sous la forme classique du pourcentage, alors que nos résultats, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, sont libellés sous la forme d'un rapport à un pool des sérums normaux, justement pour tenir compte des erreurs ou des variations introduites par la technique.

Enfin, les écarts-types correspondant à ces chiffres ne sont pour ainsi dire jamais donnés.

Nous avons donc été contraints de nous livrer à une étude rapide du comportement des sérums normaux.

Nous avons tout d'abord étudié le taux des Protéines totales; comme ce taux est déterminé de façon systématique chez tous les donneurs de sang, il nous a été facile de le relever dans les dossiers du C. R. T. S. Nous avons choisi

au hasard 599 sujets qui donnaient du sang pour la première fois, ou à la rigueur pour la seconde fois, à condition que cette deuxième prise de sang soit postérieure d'au moins quatre mois à la première. Ces précautions ont été prises de façon à éliminer d'éventuelles modifications protéiniques pouvant survenir chez des sujets soumis à des prises de sang relativement nombreuses et rapprochées.

Le tableau suivant indique le nombre de sujets, la moyenne et l'écart-type par tranches d'âge. Nous avons également

Ages	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Moyenne générale
Nombre de sujets	24	132	119	133	143	40	8	
Moyennes	73	72,8	72,9	72,7	72,6	72,7	72,5	72,7
Ecarts-types	4,4	5,1	4,6	5,2	4,4	4,9	5,6	4,4

indiqué la moyenne de tous les individus sans distinction d'âge, ainsi que l'écart-type[1] correspondant. Il faut noter que tous les écarts-types ne sont donnés qu'à titre indicatif, car, étant donné la faible précision de la méthode de mesure, il est difficile de leur attribuer de manière quantitative la valeur qu'on leur attribue dans le calcul des probabilités :

(1) L'écart-type σ (ou déviation standard) est une valeur qui nous donne une idée de la dispersion des nombres trouvés autour d'une valeur moyenne. On le calcule au moyen de la formule :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (x - \overline{x})^2}{N}}.$$

Dans laquelle :

$\overline{x}$ représente la moyenne des valeurs;

x représente les valeurs trouvées;

N représente la population.

il n'est pas sûr que notre distribution soit gaussienne ni même symétrique.

Ce tableau montre que le taux des protéines totales est rigoureusement constant avec l'âge.

Il faut faire ici une remarque importante : c'est que le taux des Protéines totales est évalué dans le plasma et non dans le sérum, de sorte qu'il faut retrancher aux valeurs moyennes la valeur du taux du fibrinogène du sang, soit environ 3 g/l. *Nous considérons donc que le taux des Protéines totales sériques est de 69,7 g/l chez le sujet normal.*

Pour étudier les différentes fractions : Albumines et Globulines, c'est-à-dire les résultats de l'électrophorèse proprement dite, nous aurions pu utiliser différents pools correspondant à un certain nombre de sujets groupés par âge. Mais il n'est pas certain que les résultats obtenus par l'électrophorèse de tels pools soient rigoureusement égaux aux moyennes des chiffres des sujets correspondants. D'autre part, nous n'aurions pu, de cette façon, calculer les écarts-types, et avoir ainsi une idée de la dispersion. Nous avons donc préféré faire l'électrophorèse d'un certain nombre de sérums normaux, pris chacun séparément, en agissant exactement comme s'il s'agissait de sérums pathologiques, mais cette étude a présenté des difficultés pratiques considérables :

L'appareil du Laboratoire de Biochimie du C. R. T. S. peut effectuer au maximum 10 électrophorèses par jour, et, dans ce nombre, sont évidemment compris les examens de routine.

Le sérum, même conservé à basse température, se dénature au bout de quelques jours; il est donc impossible, une fois le sérum prélevé, de retarder trop longtemps son électrophorèse.

Nous n'avons pu faire nos examens sur les donneurs ordinaires du C. R. T.S., qui ont subi, pour la plupart, des prises de sang nombreuses.

Enfin, la durée de l'électrophorèse et les différentes manipulations qu'elle nécessite (migration, coloration, décolora-

tion, passage dans l'huile, élaboration de la courbe au Titromatic, planimétrage et calcul des pourcentages) demandent au personnel un surcroît de travail considérable.

Ces difficultés ont pu être surmontées, du moins en partie, mais expliquent que nous ayions dû nous limiter à l'étude de 48 électrophorèses de sérums normaux.

Nous avons pour cela profité de deux « Journées du Sang » qui se sont déroulées à Périgueux, le 27 octobre 1957, et à Caudéran, le 5 novembre 1957. Ces « Journées du Sang » sont organisées, dans ces villes, depuis trois ans, tous les six mois environ, de sorte que la plupart des donneurs qui se présentent n'ont guère subi plus de deux ou trois prises de sang. Nous avons essayé de faire les électrophorèses le plus rapidement possible, mais les dernières ont été tout de même effectuées quatre jours après la prise de sang. Nous avons cru pouvoir diminuer les erreurs provenant d'un début de dénaturation des protéines du sérum en choisissant comme référence un pool de sérums normaux prélevés le jour même de la « Journée du Sang », espérant qu'une éventuelle dénaturation serait similaire dans les deux échantillons.

D'autre part, il est possible que la récente épidémie de grippe ait pu légèrement modifier les fractions de certains sujets, pourtant considérés comme normaux. Et c'est peut-être ce qui explique quelques chiffres nettement aberrants.

Nous avons également réparti nos sujets par tranches d'âge, et calculé les moyennes et les écarts-types, on trouvera les résultats dans le tableau de la page suivante.

Nous remarquons ici que la moyenne du taux des Protéines totales, égale à 72,7 g/l, est supérieure à celle que nous avons évaluée pour les Protéines totales sériques des 599 donneurs précédemment étudiés (69,7 g/l). Cette différence, d'ailleurs assez peu importante et comprise dans les limites de l'écart-type, s'explique par le fait que notre population de 48 sujets n'est peut-être pas assez nombreuse. Il ne faut pas oublier également que les Protéines totales subissent des variations avec la saison, la température, le degré

Ages	10-19		20-29		30- 39		40-49		50-59		60-69		Total et moyennes	
Nombre de sujets	9		9		8		7		7		8		48	
	m	σ	m	σ	m	σ	m	σ	m	σ	m	σ	m	σ
Proteines Totales	73,6	4,9	73	4,5	70,9	4.7	72,8	3.2	73,1	2,5	72,5	5,8	72,7	4,5
Albumines	1,03	0,05	0.94	0,04	0,99	0,08	0,99	0,14	1,01	0,10	0.97	0,08	0,99	0.09
α_1 globulines	0,93	0,23	1,19	0,24	1,21	0,31	1,28	0,40	1,00	0,15	1,11	0,53	1,12	0,35
α_2 globulines	1,04	0,21	1,17	0,22	1,00	0,15	1,17	0,29	1,08	0,24	1,07	0,11	1,10	0,22
β globulines	0,95	0,12	1,05	0,07	1,00	0,16	0,96	0,16	1,02	0,13	1,07	0,20	1,01	0.16
γ globulines	0,97	0,12	0,99	0,15	1,00	0,12	0,93	0,19	0,95	0.05	1,01	0,16	0,98	0,14

hydrométrique et même la pression atmosphérique. Or, les prises de sang des 48 donneurs ont été faites à la même époque, à quelques jours près.

Nous remarquons également que les moyennes des différentes fractions ne sont pas constantes avec l'âge : les α_1 et les α_2-globulines, notamment, présentent des modifications anarchiques considérables. *Aucune fraction ne semble présenter les modifications systématisées rencontrées par Delmon, Blanquet et Babin* [17].

ETUDE ET CLASSIFICATIONS DES CANCEREUX

Dans le service de M. le Professeur Reboul ont été rassemblées, pendant l'année 1956 et le premier semestre 1957, près de 220 électrophorèses de malades atteints de différentes sortes de cancers et hospitalisés en vue d'un traitement physiothérapique.

Pour des raisons diverses (diagnostic non absolument certain, insuffisance d'observation clinique, etc.), nous avons été obligé d'écarter une trentaine de cas pour ne conserver finalement que 184 électrophorèses, concernant 155 cancéreux avérés, le plus souvent pourvus d'un examen anatomopathologique sans équivoque ou du moins présentant des signes cliniques et radiologiques hautement évocateurs.

Ce groupe de malades est loin d'être homogène : non seulement tous les âges sont représentés de 17 à 92 ans, mais encore les cancers eux-mêmes sont très différents par leur localisation anatomique, leur nature histologique, leur évolutivité; en outre, le stade de l'évolution est également très variable, bien qu'il s'agisse fréquemment de malades dans un état où aucune thérapeutique chirurgicale n'est plus indiquée.

Pour pouvoir effectuer une étude statistique, nous avons dû distribuer les malades en différents groupes, que nous avons constitués à l'aide de deux principes de classification : l'âge d'une part, le type de cancer d'autre part.

Il aurait naturellement fallu, à l'intérieur de ces rubriques, tenir compte du sexe. Mais le nombre des cas aurait alors été beaucoup trop petit. Par conséquent, restriction fondamentale dans l'exposé des conclusions de notre recher-

che, ces conclusions ne seront valables que pour des sujets de sexe indéterminé atteints de maladie cancéreuse, comparés à des sujets normaux, de sexe également indéterminé, ou bien à différentes localisations de cancer, faisant toujours abstraction du sexe.

Remarquons ensuite que nous donnons, au terme de cancer, une signification large, c'est-à-dire de maladie maligne, caractérisée par la production de cellules anormales, ayant tendance à évoluer et à détruire les tissus sains. Nous engloberons donc sous ce terme, outre les tumeurs malignes proprement dites et la maladie de Kahler, les leucémies et la maladie de Hodgkin.

A. — *Classification selon le type de cancer.*

Une classification basée uniquement sur le type histologique eût été, certes, plus satisfaisante pour l'esprit, mais nous nous sommes heurté, pour l'établir, à plusieurs sortes de difficultés : tout d'abord, l'absence de documents anatomo-pathologiques pour un certain nombre de malades, mais aussi le fait que l'histologie aurait émietté notre population de malades en un trop grand nombre de rubriques ne contenant qu'une très faible quantité de cas.

Or, une étude statistique est d'autant plus valable que les groupes sont plus importants. Lorsque, comme ici, le nombre total des cas est limité, il est préférable que le nombre des groupes soit le plus faible possible.

Nous avons donc été contraint d'employer une classification basée sur la localisation anatomique; c'est ainsi que nous n'avons pas démembré les différentes sortes de cancers du sein, du poumon, du cerveau ou de l'ovaire. Par contre, chaque fois que nous avons pu le faire, nous avons groupé ensemble des néoformations histologiquement voisines, même si la localisation anatomique n'est que très approximative : par exemple, nous avons rassemblé les cancers de la langue, de la bouche, des sinus, de l'œsophage,

du pharynx et du larynx sous le titre « Cancer des voies aéro-digestives supérieures ».

Mais nous nous sommes gardé de généraliser hâtivement cette méthode; nous avons nettement séparé les cancers du col des cancers du corps de l'utérus, qui, comme on le sait, diffèrent non seulement par l'histologie, mais aussi par l'âge d'apparition, l'évolution, le pronostic et même le traitement.

Nous avons donc obtenu 15 catégories de cancers auxquelles nous avons dû ajouter une 16e, que nous avons appelée « cancers indéterminés », désignant par là les néoplasies manifestées par une métastase, alors que la tumeur primitive reste inconnue malgré tous les examens que l'on a pu pratiquer, et les cas où l'anatomie pathologique n'a pu trancher entre deux ou plusieurs diagnostics de tumeurs malignes.

Dans l'exposé des cas qui constituent ces 16 groupes de cancers, nous n'avons pas mentionné l'âge des malades, sauf lorsque cet âge nous a paru particulièrement caractéristique. On trouvera les âges de nos malades réunis dans un tableau au chapitre de la classification par tranches d'âge.

I. — Epithéliomas cutanés.

Ce groupe comprend 23 cas : 13 hommes et 10 femmes, d'âge en général avancé, si nous exceptons 2 cas isolés présentés par des sujets jeunes (25 et 28 ans).

Ces épithéliomas siègent pour la plupart au niveau de la tête et du cou (18 cas); quelques-uns siègent ailleurs : épaule, thorax, flanc, gland, cuisses, jambes, poignet. Il faut noter que dans 3 cas il existe deux ou plusieurs localisations, apparues simultanément ou successivement, sans qu'on puisse vraiment parler de métastases. Il s'agit plutôt d'une extériorisation multiloculaire de la maladie cancéreuse, qui prend ici l'aspect d'une maladie générale, bien avant le stade de généralisation. Ces localisations multiples sont les suivantes : poignet et lobe de l'oreille dans le premier cas;

poitrine, dos et cuisses dans le second; paupière inférieure, aile du nez, cou et tempe dans le troisième.

L'anatomie pathologie découvre 8 épithéliomas spino-cellulaires, 8 baso-cellulaires, 1 de type mixte; 2 cas sont sans évolution kératosique; 1 épithélioma est à point de départ sudoripare; et enfin, dans 3 cas, nous ne possédons pas d'examen histologique.

Le début clinique de tous ces cancers est extrêmement variable : d'un mois à une dizaine d'années.

Quelquefois le malade présente une adénopathie (6 cas), les métastases sont rares (2 cas : osseuses et cérébrales); la plupart du temps, le cancer reste localisé à la peau (15 cas).

Voici les moyennes et les écarts-types (m et σ) des 23 malades de ce groupe :

	m	σ
Protéines totales	67 g/l	7,6
Albumines	0,90	0,10
α_1-globulines	1,18	0,43
α_2-globulines	1,28	0,28
β-globulines	1,02	0,18
γ-globulines	1,23	0,25
Globulines totales	1,16	0,14
Rapport A/G	1,20	0,25

II. — Cancers des voies aéro-digestives supérieures.

Ce groupe englobe 30 malades, tous de sexe masculin, et presque tous d'âge cancéreux classique.

Les localisations anatomiques sont les suivantes : langue (6 cas), gencive (1 cas), plancher buccal (1 cas), amygdale (1 cas), sinus maxillaire (2 cas), pharynx (2 cas), larynx (4 cas), œsophage (12 cas), palais (1 cas).

Ici, nous ne possédons pas l'examen histologique de 11 malades; 10 épithéliomas sont de type spino-cellulaire, tandis que 8 autres sont de type intermédiaire; dans 1 cas, il s'agit d'un épithélioma épidermoïde peu différencié.

L'état général de ces malades est le plus souvent fortement altéré, non seulement du fait de la maladie cancéreuse elle-même, mais aussi, et peut-être même surtout, à cause de l'obstacle mécanique qu'elle constitue.

Le début clinique est pourtant en général extrêmement récent, puisque 24 de nos malades ont vu leurs premiers troubles apparaître depuis moins d'un an.

Les adénopathies sont la règle pour les cancers buccaux et pharyngiens, où on les rencontre chez presque tous les malades; elles sont l'exception pour les cancers œsophagiens plus profondément situés (ou du moins elles sont inaccessibles à l'examen). Dans 2 cas, il existe des métastases : pulmonaires et rétro-angulo-maxillaires.

Ces faits s'expliquent si l'on considère que les épithéliomas de ce groupe ont une évolution en général rapidement fatale.

Voici les moyennes et les écarts-types :

	m	σ
Protéines totales	69,6 g/l	7,3
Albumines	0,85	0,14
α_1-globulines	1,34	0,43
α_2-globulines	1,49	0,39
β-globulines	1,10	0,21
γ-globulines	1,18	0,27
Globulines totales	1,24	0,22
Rapport A/G	1,07	0,43

III. — Cancers du rectum et de l'anus.

Nous ne possédons que 2 cas de cancer du rectum et 1 cas de cancer du canal anal. Il s'agit de 2 femmes et de 1 homme.

Dans ces 3 cas, le début clinique date de quelques mois seulement; cependant, 2 malades présentent déjà des adénopathies inguinales.

Le malade atteint de cancer du canal anal n'a pas subi

de biopsie; dans les 2 autres cas, il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire classique et d'un épithélioma glandulaire de type liberkuhnien.

Voici les moyennes de ces trois mlades, le nombre de cas étant insuffisant pour que nous puissions calculer les écarts-types :

	m
Protéines totales	62 g/l
Albumines	0,77
α_1-globulines	1,60
α_2-globulines	1,75
β-globulines	1,09
γ-globulines	1,29
Globulines totales	1,35
Rapport A/G	0,89

IV. — Cancers du poumon.

Il existe dans notre étude 11 cas de cancers du poumon. Les localisations anatomiques sont les suivantes :

5 cancers hilaires ou parahilaires (2 droits et 3 gauches);
5 cancers de la bronche lobaire supérieure (3 à droite et 2 à gauche);
1 cancer de la bronche lobaire inférieure gauche.

L'examen histologique a été pratiqué chez 8 malades, le plus souvent grâce à une broncho-aspiration, c'est-à-dire que si l'on reconnaît des cellules néoplasiques, on ne peut en général préciser davantage. Dans 3 cas, cependant, cet examen permet de diagnostiquer un épithélioma malpighien. Le début clinique est, ici aussi, remarquablement récent puisqu'il date de moins d'un an pour 8 malades de ce groupe.

Dans 3 cas, il existe des métastases : vertébrales, hépatiques et médiastinales.

Voici les moyennes et les écarts-types de ce groupe :

	m	σ
Protéines totales	69 g/l	5
Albumines	0,80	0,12
α_1-globulines	1,62	0,46
α_2-globulines	1,61	0,41
β-globulines	1,02	0,12
γ-globulines	1,33	0,27
Globulines totales	1,32	0,19
Rapport A/G	0,94	0,29

V. — Cancers du corps thyroïde.

Ce groupe comprend 5 malades : 4 femmes et 1 homme. On a pu pratiquer une biopsie dans 4 cas, et il s'agit évidemment de 4 épithéliomas glandulaires cylindriques, dont l'un est de type pseudo-sarcomateux. L'état général est variable, ainsi que la date d'apparition des premiers troubles. Dans 1 cas, il existe des adénopathies importantes, tandis qu'un autre cas présente des métastases osseuses (c'est d'ailleurs la biopsie de ces métastases qui a permis le diagnostic de la tumeur primitive).

Voici les moyennes de ce groupe; là encore, le nombre trop restreint ne permet pas le calcul de l'écart-type :

	m
Protéines totales	71,8 g/l
Albumines	0,88
α_1-globulines	1,40
α_2-globulines	1,64
β-globulines	1,03
γ-globulines	1,02
Globulines totales	1,19
Rapport A/G	1,15

VI. — Cancers du sein.

Nous avons trouvé 12 cas de cancers du sein.

L'examen histologique n'a pu être pratiqué que chez 5 malades, et montre 4 cas d'épithélioma mammaire atypique et 1 cas de squirrhe atrophique. Les adonépathies sont la règle, puisque l'observation les mentionne 10 fois, et encore l'un des 2 cas restants concerne-t-il une malade présentant une métastase lombaire d'un cancer du sein opéré depuis deux ans. Les métastases sont fréquentes puisqu'on les rencontre dans 6 cas; elles siègent le plus souvent au niveau des os (crâne, colonne lombaire, bassin, fémurs : 4 cas); chez une malade, il s'agit de métastases multiples, pleuro-pulmonaires et abdominales; enfin, dans 1 cas, le cancer a formé une métastase au niveau de la peau. Le début des troubles est ici relativement ancien, puisqu'il date de plus d'un an pour 10 malades.

Voici les moyennes et les écarts-types de ce groupe :

	m	σ
Protéines totales	66,7 g/l	5
Albumines	0,86	0,10
α_1-globulines	1,24	0,23
α_2-globulines	1,43	0,23
β-globulines	1,10	0,21
γ-globulines	1,22	0,28
Globulines totales	1,22	0,14
Rapport A/G	1,11	0,24

VII. — Cancers de l'ovaire.

Les malades sont ici au nombre de 6. L'examen histologique a été pratiqué chez 4 malades : il découvre 2 cystoépithéliomes et 2 épithéliomas cylindriques, dont l'un, très atypique, s'est manifesté par des adénopathies cervicales et médiastinales. L'état général de ces malades est, en prin-

cipe, profondément affecté. Le début clinique est très variable : il date de moins d'un an dans 2 cas, de deux ans dans 2 autres cas, et de plus de cinq ans dans les 2 derniers.

Il existe des adénopathies diverses chez 2 malades, tandis que les 4 autres présentent des métastases, péritonéales dans 3 cas et pulmonaires dans le dernier.

Ci-dessous les moyennes de cette catégorie de cancers :

	m
Protéines totales	63,3 g/l
Albumines	0,86
α_1-globulines	1,34
α_2-globulines	1,72
β-globulines	0,96
γ-globulines	1,13
Globulines totales	1,22
Rapport A/G	1,11

VIII. — Cancers de la prostate.

Ce groupe ne comprénd que 2 malades; aucun des 2 n'a subi de biopsie. Leur état général est mauvais. Le début clinique remonte à un an pour l'un, à quatre ans pour l'autre. Le premier malade présente une métastase pulmonaire (d'ailleurs connue avant la tumeur primitive). Le second fait une récidive sur son urètre d'un cancer prostatique opéré quatre ans auparavant.

Voici les moyennes de ce groupe :

Protéines totales	63,2 g/l
Albumines	0,71
α_1-globulines	2,20
α_2-globulines	2,39
β-globulines	1,03
γ-globulines	1,05
Globulines totales	1,45
Rapport A/G	0,77

IX. — Cancers du col de l'utérus.

Nous avons rassemblé 20 cas de cancers du col utérin.

Nous possédons les résultats de la biopsie de 13 malades :

3 épithéliomas spino-cellulaires;
3 épithéliomas baso-cellulaires;
6 épithéliomas intermédiaires;
1 épithélioma atypique, d'origine glandulaire.

Le début de la maladie remonte à moins d'un an pour 8 malades; il se situe entre un et cinq ans pour 7 autres; enfin, il dépasse cinq ans dans 2 cas. Nous n'avons pas de renseignements pour les 3 derniers.

Chez 2 malades de ce groupe, il existe des adénopathies; et chez 2 autres, des métastases (abdominales, pleurales).

Ci-dessous les moyennes de cette catégorie de cancers :

	m	σ
Protéines totales	69,4 g/l	6,5
Albumines	0,86	0,07
α_1-globulines	1,44	0,31
α_2-globulines	1,65	0,47
β-globulines	1,04	0,16
γ-globulines	1,07	0,19
Globulines totales	1,22	0,11
Rapport A/G	1,10	0,19

X. — Cancers du corps de l'utérus.

Il s'agit ici de 3 cas de cancers du corps utérin.

L'examen anatomo-pathologique, pratiqué chez 2 malades, a montré dans les 2 cas qu'il s'agissait d'un sarcome myométral.

L'état général est relativement bon pour l'une de ces 3 malades; il est franchement mauvais pour les 2 autres.

Le début clinique se situe entre quelques mois et deux ans.

Deux malades présentent des métastases, pulmonaires chez l'une, osseuses et pulmonaires chez l'autre.

	m
Protéines totales	75,8 g/l
Albumines	0,85
α_1-globulines	1,16
α_2-globulines	1,49
β-globulines	1,07
γ-globulines	1,28
Globulines totales	1,23
Rapport A/G	1,07

XI. — Cancers du cerveau.

Les malades atteints de cancers du cerveau sont au nombre de 6 : 4 hommes et 2 femmes, relativement jeunes (moins de 55 ans).

Les localisations sont diverses : il existe 2 tumeurs temporales, 1 frontale, 1 orbito-calleuse; les 2 dernières sont respectivement situées sur les parois des III^e et IV^e ventricules.

Nous possédons les examens histologiques de 5 de ces malades. Il s'agit de 5 cas de gliomes, qui se décomposent ainsi :

2 glioblastomes;
1 épendymo-glioblastome;
1 astroblastome;
1 astrocyto-astroblastome.

Les premiers troubles datent de quelques mois pour 3 malades; ils sont plus anciens pour 2 autres (trois ans), l'observation ne les mentionne pas dans le dernier cas.

Dans 1 cas, on signale une adénopathie cervicale postérieure.

Voici les moyennes de ce groupe de cancers :

Protéines totales	65,6 g/l
Albumines	0,88
α_1-globulines	1,30
α_2-globulines	1,69
β-globulines	1,07
γ-globulines	0,99
Globulines totales	1,19
Rapport A/G	1,15

XII. — Sarcomes divers.

Ils sont au nombre de 6 et concernent également 4 hommes et 2 femmes. Ils sont très variés, puisque la biopsie révèle :

2 ostéo-sarcomes, du temporal et du fémur;
1 schwanno-sarcome de la région parotidienne;
1 réticulo-sarcome inguino-crural bilatéral;
1 sarcome lymphoblastique diffus (adénopathies médiastinales et périphériques);
1 fibro-sarcome de la région scapulaire.

Le début clinique est, ici aussi, remarquablement récent, puisqu'il date de quelques mois pour 5 malades, et de deux ans pour le sixième.

Aucun de ces malades ne présente d'adénopathies ni de métastases.

Ci-après les moyennes de ce groupe :

Protéines totales	71,2 g/l
Albumines	0,88
α_1-globulines	1,48
α_2-globulines	1,45
β-globulines	1,02
γ-globulines	1,08
Globulines totales	1,19
Rapport A/G	1,16

XIII. — Maladie de Kahler.

Ce groupe comprend 3 malades, uniquement du sexe féminin.

Toutes les trois présentent des lésions osseuses multiples (côtes, vertèbres, crâne); elles sont fortement anémiées et ont un état général médiocre.

On a pratiqué une ponction-biopsie de la moelle sternale dans les 3 cas, et l'anatomie pathologique a découvert chaque fois de très nombreux plasmocytes pathologiques.

Le début de la maladie remonte à trois mois, cinq mois et quinze mois.

Voici les moyennes de ce groupe de cancers :

Protéines totales	85,1 g/l
Albumines	0,73
α_1-globulines	1,12
α_2-globulines	0,99
β-globulines	1,94
γ-globulines	1,29
Globulines totales	1,42
Rapport A/G	0,81

Remarquons tout de suite que ces moyennes ne sont guère en accord avec les résultats classiquement obtenus. Cela est dû au fait que nos 3 cas sont fort différents les uns des autres :

Le premier cas, qui est pourtant un plasmocytome authentique, vérifié histologiquement, présente une électrophorèse banale avec des Protéines totales sensiblement normales, une diminution discrète des Albumines et une augmentation plus nette des α_1-globulines; il s'agit donc d'un cas de maladie de Kahler avec électrophorégramme sensiblement normal.

Le deuxième cas est un β-myélome, c'est-à-dire que le pic globulinique anormal se situe sur les β-globulines; tandis que le troisième cas est un γ-myélome.

Voici d'ailleurs ces trois électrophorèses :

	1er cas	2e cas	3e cas
Protéines totales .	65 g/l	**102** g/l	**88,5** g/l
Albumines	0,91	0,32	0,75
α_1-globulines	1,70	0,68	0,98
α_2-globulines	1,03	0,97	0,94
β-globulines	1,15	**3,90**	0,79
γ-globulines	0,98	0,61	**2,30**
Globulines totales.	1,13	1,74	1,38
Rapport A/G	1,26	0,47	0,54

On comprend donc que les moyennes des fractions électrophorétiques de ces 3 malades n'aient aucune valeur; nous ne les avons citées que pour mémoire.

XIV. — Maladie de Hodgkin.

Les malades sont ici au nombre de 13 : 9 hommes et 4 femmes, presque tous remarquablement jeunes, puisque 11 d'entre eux ont moins de 43 ans.

Tous ces malades présentent des adénopathies multiples, parfois uniquement périphériques (4 cas) ou centrales (2 cas). le plus souvent à la fois périphériques et centrales (7 cas).

L'apparition des premiers signes remonte à moins d'un an pour 6 malades; elle se situe entre un et cinq ans pour 6 autres, et date de six ans pour le dernier.

Ci-après les moyennes de cette catégorie :

	m	σ
Protéines totales	68,5 g/l	10,8
Albumines	0,81	0,09
α_1-globulines	1,64	0,50
α_2-globulines	1,85	0,38
β-globulines	0,96	0,18
γ-globulines	1,16	0,38
Globulines totales	1,29	0,14
Rapport A/G	0,99	0,22

XV. — Leucémies.

Nous avons rangé dans ce groupe 4 malades : 2 hommes et 2 femmes, âgés de 26, 38, 60 et 69 ans.

Les 2 malades jeunes, du sexe féminin, sont atteintes de leucémie myéloïde. Elles présentent toutes les deux des adénopathies centrales et périphériques. Chez l'une, on trouve, en outre, une splénomégalie et une hépatomégalie. Le début des troubles remonte à 2 ans 1/2 et 3 ans.

Les deux autres malades, du sexe masculin, plus âgés, présentent une leucémie lymphoïde avec splénomégalie dans les 2 cas, et une adénopathie iliaque dans 1 cas. Le début clinique se situe respectivement à trois mois et deux ans auparavant.

Voici les moyennes de ce groupe :

Protéines totales	62,4 g/l
Albumines	0,97
α_1-globulines	1,48
α_2-globulines	1,36
β-globulines	0,92
γ-globulines	0,85
Globulines totales	1,05
Rapport A/G	1,44

XVI. — Cancers indéterminés.

Ce groupe, très hétérogène, comprend 8 malades, 4 hommes et 4 femmes.

Nous avons groupé ici :

— 3 *cas de tumeurs malignes ganglionnaires* :

1 latéro-cervicale, métastase d'un néoplasme inconnu;

1 rétro-maxillaire, pour laquelle l'histologie n'a pu trancher entre une maladie de Hodgkin et une métastase d'un cancer inconnu;

1 hilaire, tumeur lymphoïde maligne, sans que l'anatomie pathologique puisse préciser davantage;

Localisations	Peau		Voies aéro-digestives sup.		Rectum anus	Poumon		Thyroïde	Sein		Ovaire
Nombre de cas	23		30		3	11		5	12		6
	m	σ	m	σ	m	m	σ	m	m	σ	m
Protéines Totales	67	7,6	69,6	7,3	62	69	5	71,8	66,7	5	63,3
Albumines	0,90	0,10	0,85	0,14	0,77	0,80	0,12	0,88	0,86	0,10	0,86
α_1 globulines	1,18	0,43	1,34	0,43	1,60	1,62	0,46	1,40	1,24	0,23	1,34
α_2 globulines	1,28	0,28	1,49	0,39	1,75	1,61	0,41	1,64	1,43	0,23	1,72
β globulines	1,02	0,18	1,10	0,21	1,09	1,02	0,12	1,03	1,10	0,21	0,96
γ globulines	1,23	0,25	1,18	0,27	1,29	1,33	0,27	1,02	1,22	0,28	1,13
Globulines Totales	1,16	0,14	1,24	0,22	1,35	1,32	0,19	1,19	1,22	1,39	1,22
Rapport A/G	1,20	0,25	1,07	0,43	0,89	0,94	0,29	1,15	1,11	0,24	1,11

Localisations	Prostate	Col utérin		Corps utérin	Cerveau	Sarcomes Divers	Maladie de KAHLER	Maladie de HODGKIN		Leucémies	Cancers Indéterminés
Nombre de cas	2	20		3	6	6	3	13		4	8
	m	m	σ	m	m	m	m	m	σ	m	m
Protéines Totales	63 2	69,4	6,5	75.8	65,6	71,2	85,1	68,5	10.8	62.4	69,7
Albumines	0,71	0,86	0,07	0,85	0,88	0,88	0,73	0,81	0,09	0,97	0,85
α_1 globulines	2,20	1,44	0,31	1,16	1,30	1,48	1,12	1,64	0,50	1,48	1,64
α_2 globulines	2 39	1,65	0,47	1,49	1,69	1,45	0,99	1,85	0,38	1 36	1,52
β globulines	1,03	1,04	0,16	1,07	1,07	1,02	1,94	0,96	0,18	0,92	1,02
γ globulines	1,05	1,07	0,19	1,28	0,99	1,08	1,29	1,16	0,38	0,85	1,14
Globulines Totales	145	1,22	0,11	1 23	1,19	1,19	1,42	1,29	0,14	1,05	1,24
Rapport A/G	077	1,10	0,19	1,07	1,15	1,16	0,81	099	0,22	1,44	107

— *4 cas de tumeurs malignes osseuses :*

1 se manifestant par des géodes multiples, « maladie osseuse de diagnostic indéterminé et d'allure inexorablement progressive »;

1 géode vertébrale, métastase d'un cancer que l'on n'a pas pu retrouver;

1 tumeur sternale, dont l'histologie ne peut faire le diagnostic exact;

1 tumeur scapulaire, accompagnée d'un syndrome pleural, et dont on ne sait si elle est primitive ou secondaire;

— *et enfin 1 cas de tumeur abdominale indéterminée avec ganglion de Troisier.*

Voici les moyennes de cette série :

Protéines totales	69,7 g/l
Albumines	0,85
α_1-globulines	1,64
α_2-globulines	1,52
β-globulines	1,02
γ-globulines	1,14
Globulines totales	1,24
Rapport A/G	1,07

Nous avons groupé les moyennes et les écarts-types dans les tableaux figurant aux pages 43 et 44.

B. — *Classification selon l'âge.*

Faisant ensuite abstraction du type de cancer présenté, nous avons classé nos malades par tranches d'âge, et nous avons calculé les moyennes des groupes ainsi constitués et les écarts-types correspondants lorsque le nombre des cas dans un groupe dépassait la dizaine.

Les deux tableaux figurant aux pages 46 et 47 représentent cette classification et le résultat de nos calculs.

Ages / Localisations	Peau	Voies Aéro-Digest.	Rectum-anus	Poumon	Thyroïde	Sein	Ovaire	Prostate	Col Utérin	Corps Utérin	Cervceau	Sarcomes	Maladie de KAL-HER	Maladie de HODGKIN	Leucémies	Cancers Indéterm.	Total
10-19				1							1			1			3
20-29	2				1									3	1		7
30-39		1		1		1	2		3			2		4	1		13
40-49		3		2		1	2		2		1	1		3		3	18
50-59	1	13	1	3	1	2	1	1	5	2	4	2				1	37
60-69	4	8	1	2	2	4	2		8			1	3		2	2	33
70-79	7	4		2	1	4	1	1	1					1		2	24
80-89	8	1	1							1				1			12
90-99	1								1								2
Total	23	30	3	11	5	12	6	2	20	3	6	6	3	13	4	8	155

Ages	10 - 19	20-29	30 - 39		40 - 49		50 - 59		60 - 69		70 - 79		80 - 89		90-99
Nombre de cas	3	7	13		18		37		39		24		12		2
	m	m	m	σ	m	σ	m	σ	m	σ	m	σ	m	σ	m
PT	71	73,1	68,8	4,7	66,1	8,2	69,6	6,5	69	9,8	68,7	4,9	64,2	10,6	63,7
Alb	0,79	0,91	0,91	0,10	0,84	0,11	0,83	0,12	0,85	0,10	0,83	0,11	0,89	0,10	0,94
α_1	1,54	1,38	1,28	0,42	1,58	0,37	1,44	0,41	1,40	0,45	1,36	0,48	1,18	0,31	1,26
α_2	1,87	1,40	1,53	0,46	1,61	0,44	1,61	0,35	1,51	0,47	1,63	0,44	1,17	0,26	1,32
β	1,02	0,95	0,93	0,17	1,04	0,19	1,11	0,16	1,10	0,50	1,06	0,17	1,01	0,19	0,87
γ	1,21	1,06	1,05	0,19	1,13	0,25	1,14	0,29	1,16	0,31	1,21	0,33	1,31	0,37	1,13
Glob	1,32	1,13	1,13	0,15	1,25	0,17	1,26	0,19	1,23	0,16	1,27	0,17	1,17	0,15	1,10
A/G	0,94	1,26	1,26	0,35	1,04	0,27	1,03	0,36	1,07	0,27	1,02	0,31	1,19	0,27	1,33

ETUDE STATISTIQUE DE L'ELECTROPHORESE DES CANCEREUX ET DES SUJETS NORMAUX

Nous avons dans ce chapitre comparé tout d'abord l'ensemble des cancéreux aux sujets normaux, pour savoir si la maladie cancéreuse s'accompagne de modifications significatives des différentes fractions électrophorétiques. Nous avons, pour ce faire, tracé sur un graphique les moyennes de chacune des fractions des sujets pathologiques, accompagnées de la fraction correspondante des sujets sains, en prenant soin de faire la comparaison tranche d'âge par tranche d'âge. L'étude des différents graphiques ainsi obtenus est, comme nous le verrons, extrêmement intéressante.

Nous avons complété cette étude par une série de tests χ^2, comparant cette fois, les unes après les autres, les différentes fractions de tous les cancéreux à celles de tous les sujets normaux, sans tenir compte de l'âge.

Nous avons enfin terminé notre étude en comparant entre eux les différents types de cancers (ou du moins ceux dont la population est suffisamment élevée). Ici aussi, nous avons employé la méthode des χ^2.

Mais avant de nous lancer dans l'exposé des résultats de ces différents tests χ^2, nous avons tenu à présenter rapidement cette méthode de dépouillement statistique.

A. — *Méthode utilisée pour le dépouillement statistique.*

Cette méthode repose essentiellement sur la notion de probabilité de production d'un événement.

Si l'on considère un individu atteint d'un cancer, il existe

une certaine probabilité pour que les différents taux de ses fractions électrophorétiques soient perturbés, par exemple que les Albumines soient augmentées ou diminuées. Cette probabilité est inférieure à 1, et la probabilité de l'événement contraire est 1 — Q (Q étant la probabilité).

La loi des grands nombres, applicable ici en raison du grand nombre d'observations, permet de dire que sur N individus examinés, on devra s'attendre à ce qu'il existe un nombre $n = NQ$, dont le taux des différentes fractions protéiniques soit perturbé. On a donc le moyen d'évaluer Q :

$$Q = \frac{\text{Nombre d'individus dont le taux est perturbé}}{\text{Nombre d'individus dont le taux n'est pas perturbé}} = \frac{n}{N}.$$

L'objet du travail est l'étude de Q et des facteurs qui peuvent influer sur les variations du taux protéinique. On ne peut évaluer directement les probabilités :

1° à cause de l'incertitude des données;

2° parce que l'on doit utiliser l'hypothèse de la non-uniformité des variations accompagnant chaque type de cancer.

On doit donc se livrer à une étude séparée des divers facteurs et montrer qu'ils ont ou non une influence sur le taux protéinique.

Evaluation de Q.

Nous devons considérer que Q_e (probabilité expérimentale) n'est qu'une valeur approchée; en fait, la valeur réelle peut en être assez différente, mais nous est, de prime abord, inaccessible. On peut déterminer des nombres Q_1 et Q_2 encadrant la valeur expérimentale Q_e, et tels que Q s'y trouve très certainement.

Nous n'avons pas suivi ce mode de détermination dans notre travail, car il ne s'applique avec sécurité (sauf dans le cas où l'on considère des fréquences) que dans les cas de distribution gaussienne, ce qui n'est pas réalisé dans nos mesures. Nous ne retiendrons de l'étude précédente que le

fait que Q n'est pas défini avec précision et que les mesures expérimentales trouvées sont sensibles non seulement aux facteurs qui influent sur les valeurs de Q lui-même, mais encore à l'échantillonnage, c'est-à-dire à la composition du lot de sujets examinés.

Etude des facteurs qui agissent sur la probabilité Q.

Nous sommes obligé de les étudier séparément. Nous étudierons, par exemple, le cas où un individu présente un caractère clinique A, B, C ou D, l'un excluant les autres, et un caractère *a*, *b*, *c* ou *d*, comme traduction protéinique.

Le nombre d'individus possédant le caractère A (soit, par exemple, un épithélioma cutané) sera U; et parmi ces U :

u_1, par la suite, présenteront le caractère *a* (soit, par exemple, un taux d'α_1-globulines compris entre 1,10 et 1,20);

u_2 auront le caractère *b*;

u_3, le caractère *c*;

u_4, le caractère *d*.

$$U = u_1 + u_2 + u_3 + u_4.$$

Le nombre des individus possédant le caractère B (par exemple, un cancer du poumon) sera V, et on définirait v_1, v_2, v_3, v_4 de la même manière, et tels que :

$$V = v_1 + v_2 + v_3 + v_4.$$

Le nombre des individus possédant le caractère C est W, et :

$$W = w_1 + w_2 + w_3 + w_4.$$

Le nombre des individus possédant le caractère D sera de la même façon :

$$X = x_1 + x_2 + x_3 + x_4.$$

et ainsi de suite...

Le nombre d'individus présentant le caractère *a* est évidemment :

$$u_1 + v_1 + w_1 + x_1.$$

et ainsi de suite...

A, B, C, D, a, b, c, d, définissent des classes, et pour que les calculs soient valables il faut que les effectifs de chaque classe, c'est-à-dire :

$$u_1 + u_2 + u_3 + u_4,$$
$$v_1 + v_2 + v_3 + v_4, \text{ etc.}$$

ne soient pas inférieurs à 10; c'est ce qui explique certains de nos groupements.

On émet alors l'hypothèse suivante : si les caractères A, B, C, D (par exemple : types de cancer), ne s'accompagnent pas de variations des caractères a, b, c, d (par exemple : taux protéiniques), la probabilité pour un individu d'avoir le caractère a, probabilité appelée Q_a, est :

$$Q_a = \frac{\text{Nombre d'individus ayant } a}{\text{Nombre d'individus examinés}} = \frac{u_1}{U} + \frac{v_1}{V} + \frac{w_1}{W} + \frac{x_1}{X}.$$

De même, la probabilité d'avoir le caractère b est Q_b :

$$Q_b = \frac{u_2}{U} + \frac{v_2}{V} + \frac{w_2}{W} + \frac{x_2}{X},$$

et ainsi de suite...

C'est ici que nous introduisons la notion de nombres théoriques, c'est-à-dire de valeurs u'_1, u'_2..., v'_1, v'_2 qu'auraient u_1, u_2..., v_1, v_2..., si l'hypothèse que nous avons introduite est valable (pas de modifications des différentes fractions électrophorétiques en fonction des différents types de cancers). La valeur de ces nombres est obtenue en multipliant le nombre d'individus possédant le caractère a par la probabilité relative :

$$u'_1 = UQ_a, \qquad u'_2 = UQ_b \ldots$$

Le test χ^2 consiste essentiellement en la comparaison entre ces chiffres théoriques et les chiffres réels.

D'autre part :

$$u'_1 + u'_2 + u'_3 + u'_4 = U;$$
$$v'_1 + v'_2 + v'_3 + v'_4 = V...$$

On peut donc tracer le tableau suivant :

	Ayant a chiffres réel	théor.	Ayant b chiffres réel	théor.	Ayant c chiffres réel	théor.	Ayant d chiffres réel	théor.	Total
Ayant A	u_1	u'_1	u_2	u'_2	u_3	u'_3	u_4	u'_4	U
Ayant B	v_1	v'_1	v_2	v'_2	v_3	v'_3	v_4	v'_4	V
Ayant C	w_1	w'_1	w_2	w'_2	w_3	w'_3	w_4	w'_4	W
Ayant D	x_1	x'_1	x_2	x'_2	x_3	x'_3	x_4	x'_4	X
Total									

Bien entendu, les nombres réels et théoriques correspondants différeront; cela traduit l'influence du hasard. Si les nombres ne sont pas trop différents, l'hypothèse n'est pas contredite par la réalité, et l'on conclura qu'il n'y a probablement pas de relation définie entre les caractères A, B, C, D, et les caractères *a*, *b*, *c*, *d*.

Si l'écart entre les nombres réels et les nombres théoriques est trop grand, on doit admettre que l'hypothèse de calcul (absence d'influence des caractères entre eux) est fausse.

Comment apprécier si l'écart est grand ou non? Il est bien évident que plus les différences du type u_1-u'_1 sont élevées, plus la divergence entre les répartitions dues au hasard et l'expérience sera grande. Il est également évident que le

nombre brut ne signifie rien en lui-même, mais qu'il doit être rapporté au nombre théorique.

Pour pouvoir utiliser tous les nombres du tableau sans s'inquiéter du signe + ou — des différences, on utilise les quantités :

$$\frac{(u_1 - u'_1)^2}{u'_1}$$

Pearson a appelé χ^2 le nombre :

$$\chi^2 = \frac{(u_1 - u'_1)^2}{u'_1} + \frac{(u_2 - u'_2)^2}{u'_2} + \ldots,$$

c'est-à-dire le nombre groupant tous les résultats.

Plus le χ^2 est grand, plus l'écart entre la théorie et l'expérience sera grand. En fait, à cause du hasard, on peut admettre que tant que le χ^2 n'est pas supérieur à une quantité χ^2_0, qui dépend du nombre de lignes et de colonnes, il y a concordance entre la théorie et l'expérience.

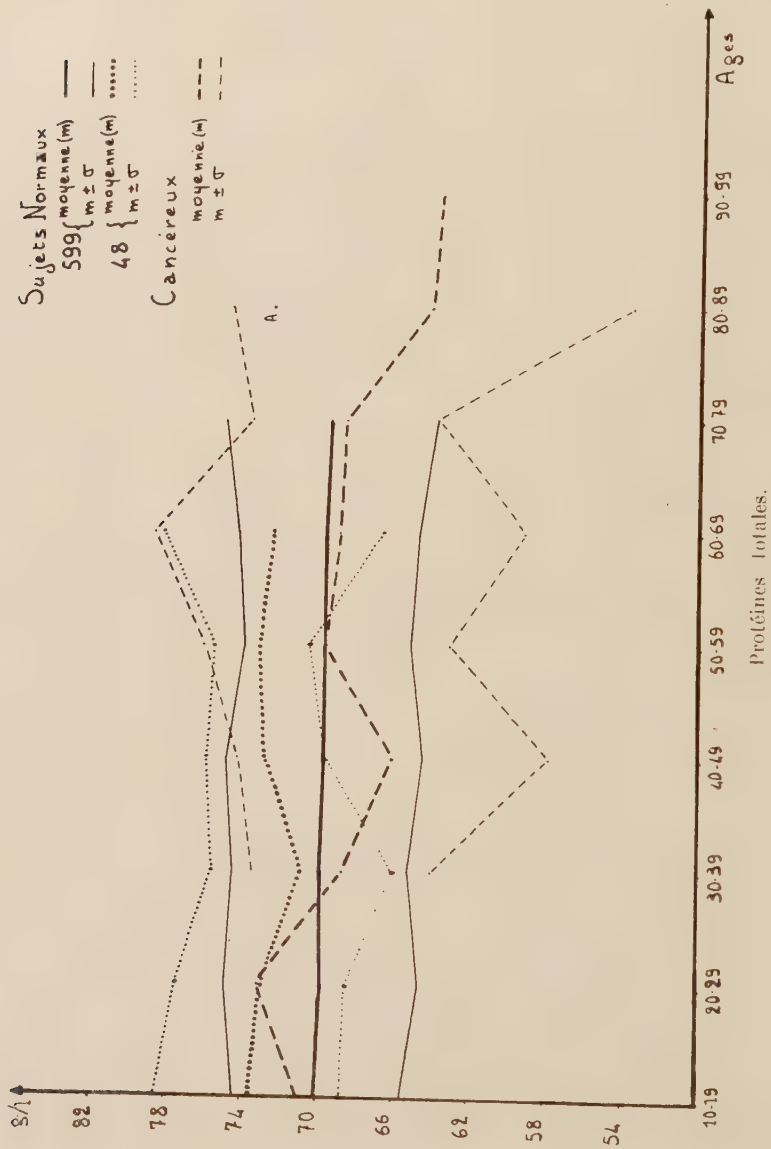
χ^2_0 est défini de la façon suivante : c'est un nombre tel que le jeu du hasard n'ait qu'une probabilité faible de le dépasser. Il nous est fourni par des tables, qui, en fait, étant donné le χ^2 trouvé, donnent directement la valeur de cette probabilité. Par exemple : une probabilité de 0,005 veut dire que le hasard n'a que 5 chances sur 1.000 de dépasser χ^2.

S'il n'existe qu'une probabilité inférieure à 0,005 de dépasser χ^2, on dira que celui-ci est significatif et que la théorie a de grandes chances de ne pas être valable.

B. — *Comparaison des électrophorèses des cancéreux et des sujets normaux.*

1° Protéines totales. — Nous avons porté sur le même graphique l'évolution, en fonction de l'âge, du taux moyen des Protéines totales (encadré par les valeurs de l'écart-type correspondant) des 599 sujets normaux, des 48 sujets normaux dont nous possédons l'électrophorèse complète et des 155 cancéreux (*voir graphique page* 54).

On constate, comme il fallait s'y attendre, que la courbe représentant le taux moyen des 599 sujets normaux est pratiquement une droite horizontale d'allure régulière; il en est de même pour les deux courbes représentant les variations de l'écart-type.



En revanche, les courbes relatives aux 48 sujets normaux et aux 155 cancéreux sont d'allure beaucoup plus irrégulière. On constate également que les courbes représentant les moyennes sont tout entières comprises à l'intérieur des courbes délimitant les écarts-types des 599 sujets normaux.

Les 48 sujets normaux ont, dans l'ensemble, des courbes plus élevées, ce qui met peut-être en évidence une erreur systématique.

Les courbes relatives aux écarts-types des cancéreux débordent au contraire largement les autres, ce qui traduit une dispersion plus grande chez les cancéreux, une sorte d'anarchie qui ont souvent été signalées.

Si l'on adopte, comme référence, les 599 sujets normaux, on constate que les différences par tranches d'âge entre les dispersions des sujets cancéreux et celles des sujets normaux ne sont jamais significatives, ce qui restreint la portée de la remarque précédente. On trouve cependant des différences modérément significatives (à 0,01) en ce qui concerne les moyennes des sujets compris entre 20 et 29 ans et celles des sujets compris entre 40 et 49 ans, moyennes qui correspondent aux points extrêmes de la variation des moyennes des cancéreux. L'examen des observations ne montre aucun élément dans l'étiologie qui pourrait faire suspecter une cause clinique.

D'ailleurs, les significations que l'on peut attacher aux concepts de moyenne et de variance apparaissent beaucoup plus nettement lorsque l'on applique le test χ^2 à la répartition du taux des Protéines totales des sujets normaux et des cancéreux. On n'a pu le faire que globalement pour éviter des catégories trop peu nombreuses.

On trouve que le test est très significatif (moins de 0,01) et qu'il existe une tendance manifeste des taux de Protéines totales des cancéreux à se grouper aux valeurs extrêmes, et surtout aux valeurs inférieures, plutôt qu'au centre de la distribution.

La distribution des taux des cancéreux n'étant ni gaus-

sienne ni même symétrique, à la différence de celle des sujets normaux, les comparaisons basées sur l'application du test T de Student ou F de Snedecor, les comparaisons de moyenne et de variance, y perdent beaucoup de leur valeur démonstrative.

En comparant les cancéreux aux 48 sujets normaux, nous avons également trouvé un χ^2 très hautement significatif.

Sur ce graphique, ainsi d'ailleurs que sur les graphiques suivants, correspondant aux différentes fractions électrophorétiques, nous avons porté un point A. Ce point représente la moyenne correspondant à 9 vieillards décharnés que nous avions primitivement l'intention de comparer aux cachectiques cancéreux.

En résumé, le taux des Protéines totales des cancéreux, peu affecté par la question d'âge, diffère de façon significative du taux correspondant des sujets normaux : il y a groupement des valeurs aux deux extrémités de l'échelle des valeurs possibles, mais surtout dans les valeurs basses.

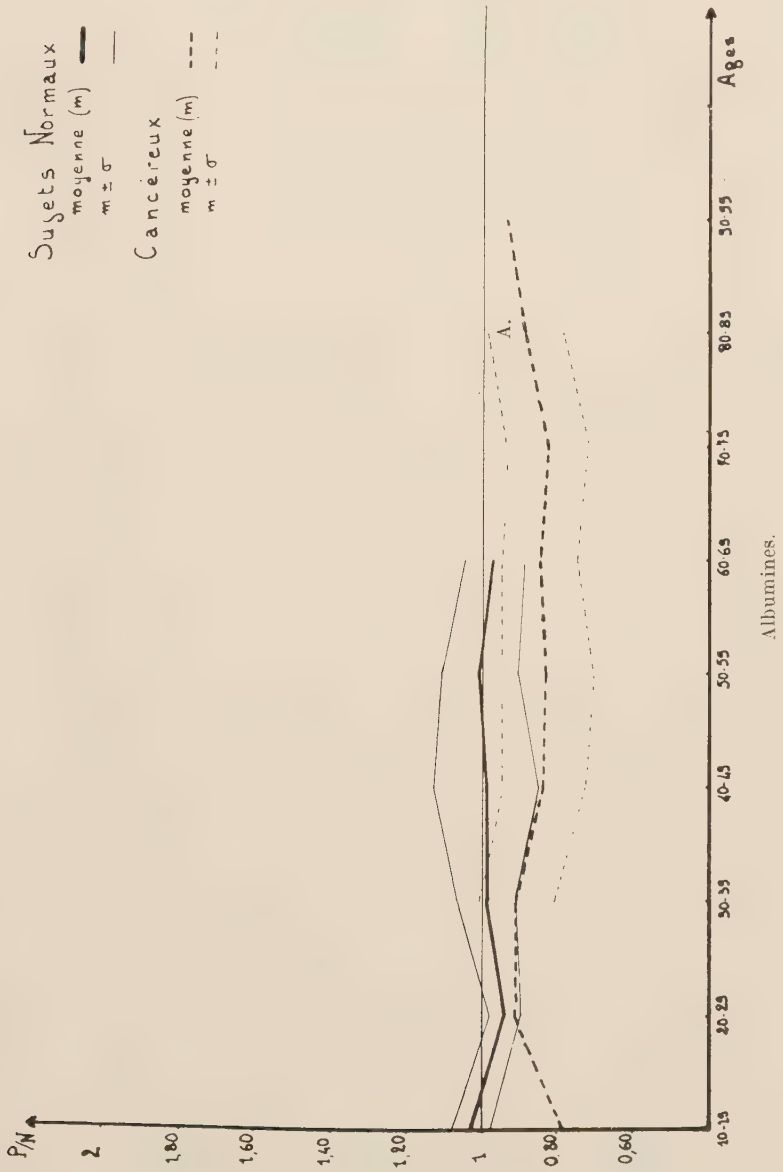
2° **Albumines.** — La comparaison n'a porté évidemment que sur les 48 sujets normaux et les 135 cancéreux. On constate cette fois que la courbe des moyennes des cancéreux est en dehors des limites des écarts-types des sujets normaux; elle conserve cependant une allure régulière (*page* 57).

Une application globale du χ^2 montre un χ^2 très hautement significatif (moins de 0,001), avec déplacement d'ensemble des sujets cancéreux vers les valeurs basses et des sujets normaux vers les valeurs hautes.

En résumé, le taux des Albumines des cancéreux, sans grande variation avec l'âge, est abaissé de façon significative par rapport à celui des sujets normaux.

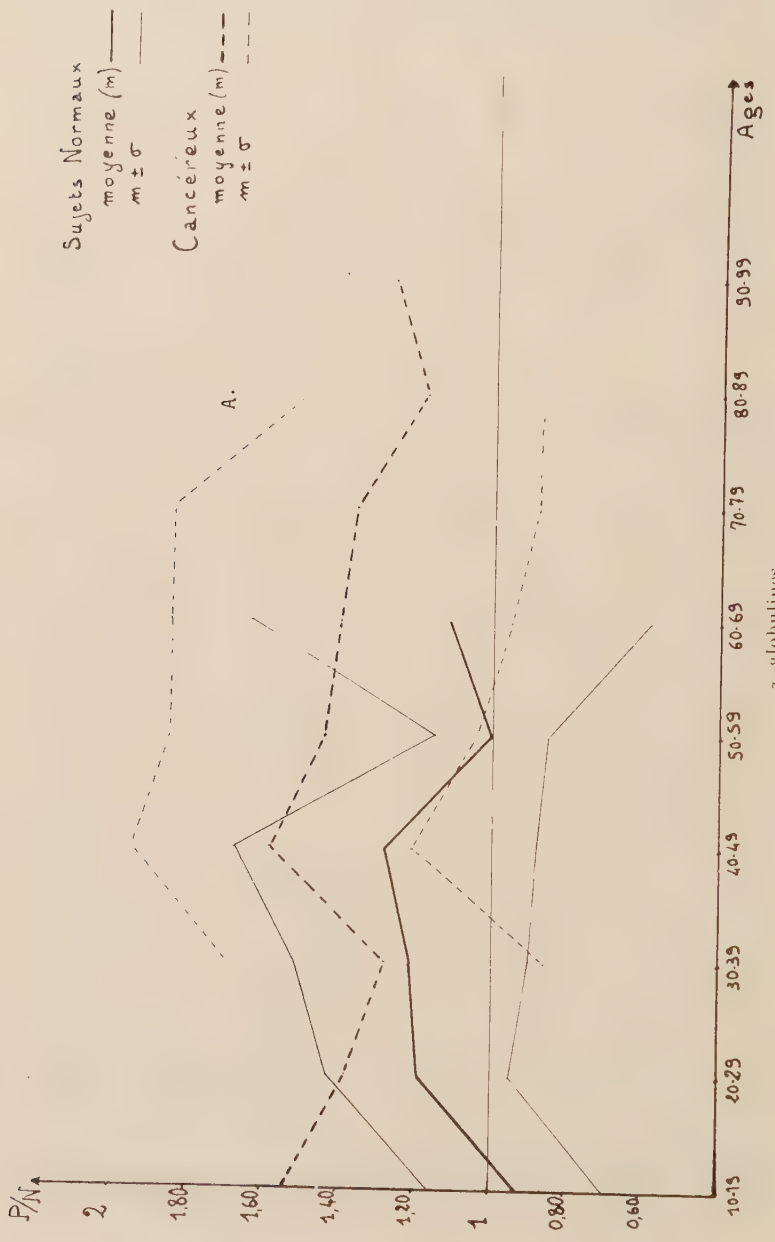
3° α_1-**globulines.** — Le graphique montre une figure extrêmement anarchique, avec de très grandes variations en fonction de l'âge, aussi bien chez les sujets normaux que chez les cancéreux. L'ensemble des courbes des cancéreux est plus élevé que celui des sujets normaux (*page* 58).

Le test χ^2 montre que la distribution des cancéreux diffère de façon significative de celle des sujets normaux, et qu'on a parfaitement le droit de parler de relèvement du taux des α_1-globulines chez les cancéreux.

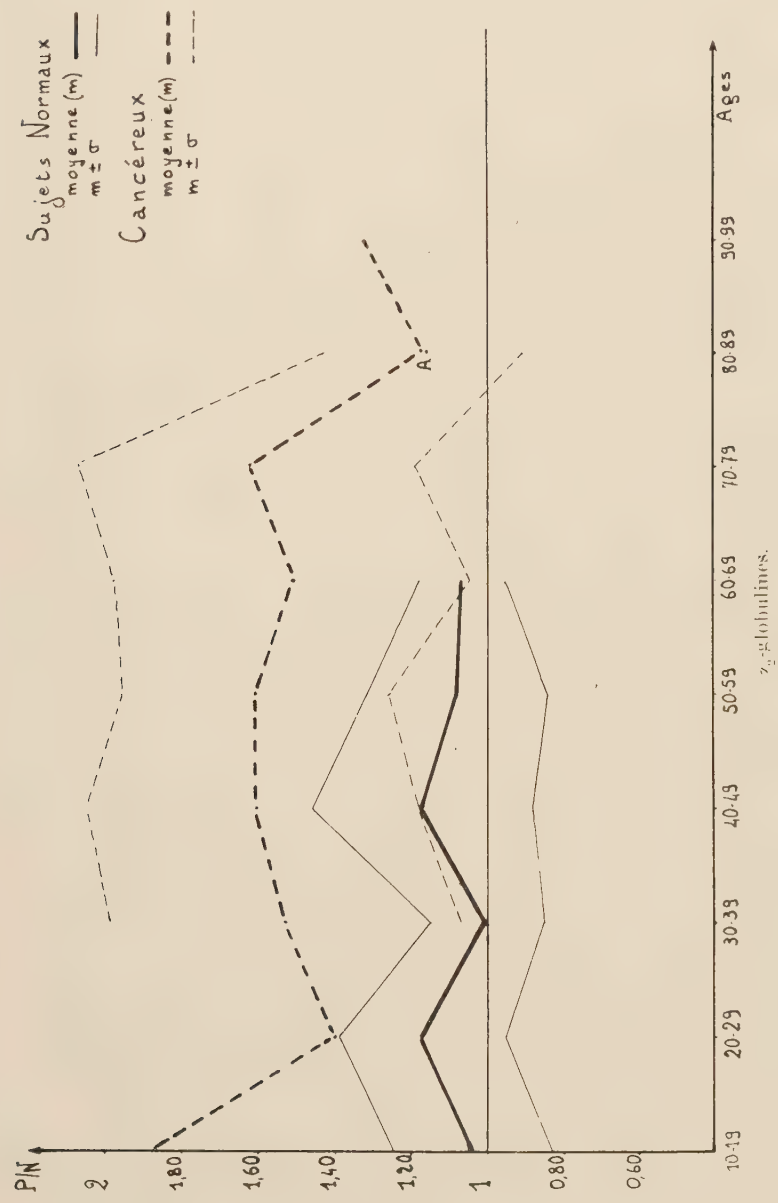


Albumines.

En résumé, le taux des α_1-globulines, qui présente de larges modifications anarchiques en fonction de l'âge, est augmenté de façon significative chez les cancéreux.



4° α_2-**globulines.** — Il s'agit ici d'un aspect beaucoup moins anarchique; mais il existe un relèvement, authentiqué par le χ^2, du taux des α_2-globulines chez les cancéreux (*voir graphique ci-dessous*).



Il faut noter qu'à la différence du cas précédent où la courbe des moyennes des sujets cancéreux recoupait largement les courbes de l'écart-type des sujets normaux, elle se tient ici franchement en dehors.

En résumé, le taux des α_2-globulines, un peu moins anarchique avec l'âge que le taux des globulines, est également augmenté de façon significative.

5° **β-globulines.** — Cette fois-ci, les courbes représentant les moyennes des cancéreux et des sujets normaux sont extrêmement proches l'une de l'autre, et toutes deux peu variables avec l'âge. On note une vaste divagation pour les écarts-types des cancéreux de 60 à 69 ans (*page* 61).

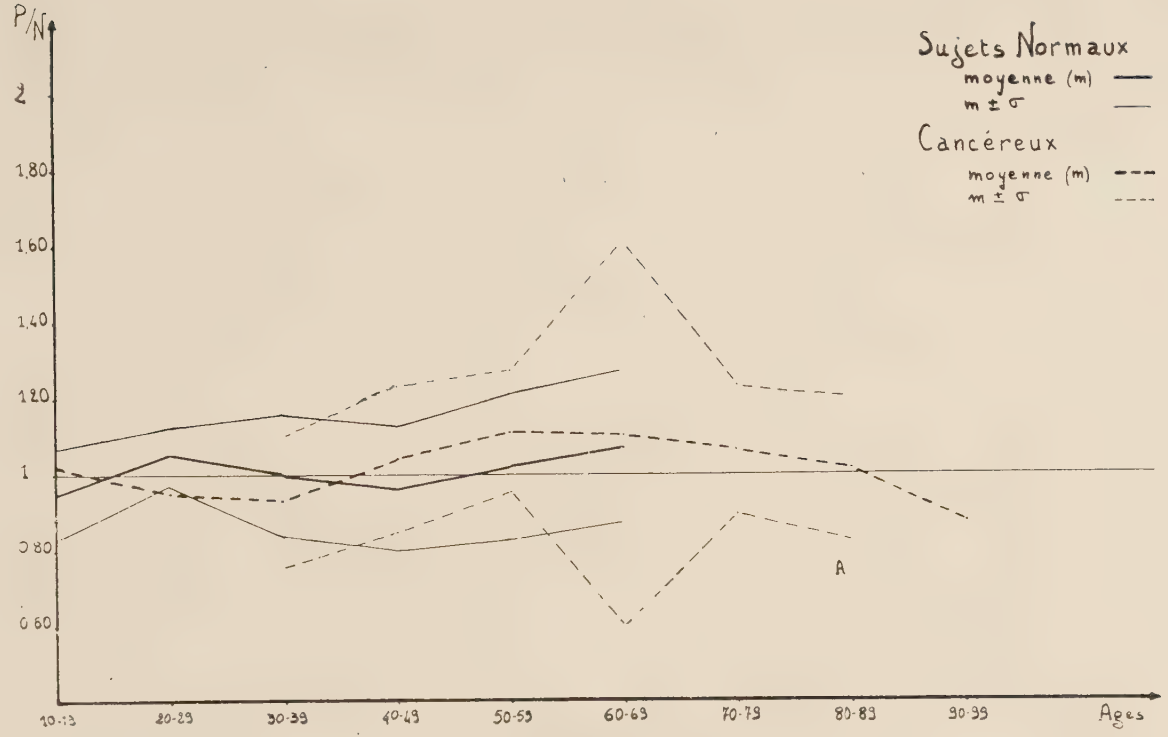
De toutes façons, dans l'ensemble des taux, le test χ^2 n'est pas significatif. Il semble donc que le taux des β-globulines n'est pas perturbé chez les cancéreux (sauf dans certains cas de maladie de Kahler : β-myélome). Pour en être sûr, il aurait fallu tester les différences entre écarts-types; nous ne l'avons pas fait, le nombre de 48 sujets normaux de référence étant insuffisant.

En résumé, le taux des β-globulines, peu variable avec l'âge, n'est pas perturbé de façon significative chez les cancéreux, sauf dans un cas de maladie de Kahler (β-myélome).

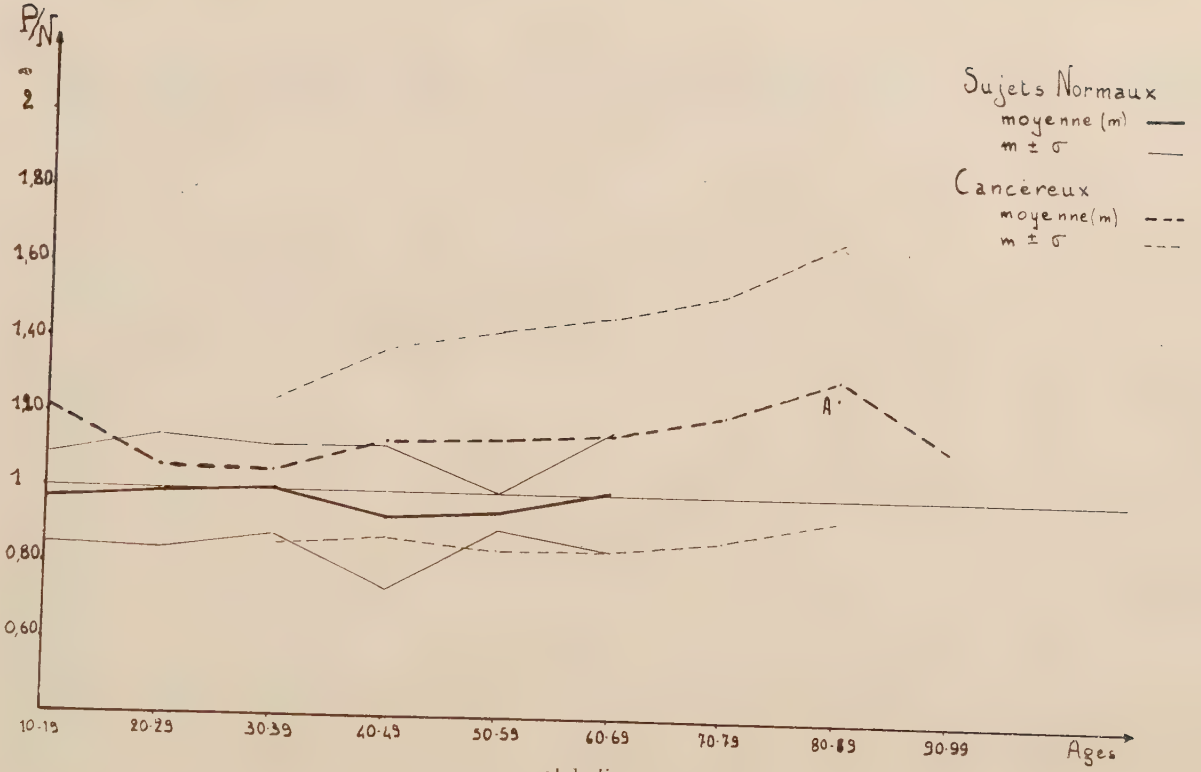
6° **γ-globulines.** — L'allure des courbes montre une élévation des γ-globulines des sujets cancéreux par rapport à celles des sujets normaux. Il semble également que l'on puisse parler d'une augmentation avec l'âge chez les cancéreux (*page* 62).

Le test χ^2 montre que l'élèvement du taux des γ-globulines est significatif à moins de 0,005.

En résumé, le taux des γ-globulines (qui montre chez les cancéreux une augmentation avec l'âge) est augmenté de façon significative par rapport à celui des sujets normaux.



β-globulines.



γ globulines.

C. — *Comparaison des différents types de cancers entre eux.*

Les Protéines totales et les différentes fractions électrophorétiques du sérum ont, nous l'avons vu, une répartition très différente de celle des sujets normaux; il ne nous a pourtant pas semblé utile de comparer chaque type de cancer aux sujets normaux, la disparité du nombre des sujets dans l'une et l'autre des catégories étant beaucoup trop grande.

Nous nous sommes contenté de comparer par le test χ^2 les divers cancers entre eux; et encore, pour que la comparaison soit valable, selon les règles du calcul de χ^2, nous avons été obligé de n'utiliser que les 6 types de cancer dont la population dépasse une dizaine de cas : cancers de la peau, des voies aéro-digestives supérieures, du poumon, du sein, du col utérin, et maladie de Hodgkin.

Il faut remarquer que les 3 malades atteints de myélome sont, entre autres, exclus de cette comparaison; on a vu qu'ils devaient bénéficier d'un traitement à part.

1° **Protéines totales.** — On peut tracer le tableau suivant en fonction du taux de Protéines totales et du type de cancer. (*Voir tableau page* 64.)

Le calcul nous donne : $\chi^2 = 18{,}18$, pour 20 degrés de liberté. Des tables nous indiquent que ce nombre n'est pas significatif, et on doit en conclure qu'il n'existe pas de relations entre le type de cancer et le taux des Protéines totales.

2° **Albumines.** — On peut tracer un tableau très analogue, et le calcul nous montre que $\chi^2 = 16{,}36$ (20 degrés de liberté) n'est toujours pas significatif. Il n'y a donc pas, ici encore, de relation entre le type de cancer et le taux des albumines.

3° α_1-**globulines.** — $\chi^2 = 23{,}12$ (15 degrés de liberté), non significatif.

4° α_2-**globulines.** — $\chi^2 = 29{,}65$ (15 degrés de liberté), non significatif.

5° β-**globulines.** — $\chi^2 = 18{,}81$ (15 degrés de liberté), non significatif.

6° γ-**globulines.** — $\chi^2 = 18{,}38$ (20 degrés de liberté), non significatif.

En résumé, le taux des Protéines totales et des différentes fractions électrophorétiques n'est pas modifié de façon significative selon le type du cancer.

Taux / Localis.	≤ 59,5	60 - 65,5	66 - 69,5	70 - 73,5	74 ≥	
Peau	5 / 3	5 / 4	5 / 6	5 / 4	3 / 6	23
Voies Aéro-digest	4 / 4	4 / 6	9 / 8	3 / 5	10 / 7	30
Col utérin	1 / 3	4 / 4	6 / 5	5 / 4	4 / 4	20
Poumon	1 / 2	3 / 2	1 / 3	4 / 2	2 / 2	11
Maladie de HODGKIN	2 / 2	2 / 2	2 / 3	2 / 3	5 / 3	13
Sein	2 / 1	2 / 2	5 / 3	1 / 2	1 / 3	11
	15	20	28	20	25	108

Tableau du test χ^2 pour les Protéines totales.

L'ELECTROPHORESE ET L'EVOLUTION DU CANCER

Nous avions l'intention d'étudier, en commençant ce travail, si, chez les cancéreux cachectiques, existaient de grandes modifications de l'électrophorèse. Nous avons dû renoncer à cette étude, qui aurait nécessité la comparaison de cachectiques cancéreux et de cachectiques non cancéreux.

Il est très difficile de se procurer du sang de cachectiques non cancéreux; nous avons cependant essayé d'en obtenir en nous adressant au Service des Incurables de l'Hôpital Pellegrin.

Nous y avons, en effet, rencontré 9 vieillards, le plus souvent du sexe féminin, d'un âge très avancé (moyenne d'âge : 84 ans), extrêmement décharnés, mais que l'on ne peut considérer comme cachectiques, puisqu'ils sont dans cet état depuis plusieurs années et qu'ils le resteront vraisemblablement longtemps encore. Aussi, nous ne considérons pas comme probante toute comparaison qu'on pourrait faire avec de tels vieillards.

D'autre part, on trouve rarement indiqués sur les observations de nos malades, des renseignements suffisamment précis et statistiquement exploitables au sujet de l'état général : la cachexie n'est pas, en effet, un état bien défini, et elle peut être appréciée diversement par différents observateurs.

*
* *

Une autre de nos idées directrices était de voir si l'évolution de la maladie cancéreuse s'accompagne de modifications de l'électrophorèse, et si ces modifications dépendent du traitement.

L'influence du traitement et même celle de l'évolution ont été, en réalité, très difficiles à étudier, car très peu de nos malades (22 seulement, ont subi deux ou plusieurs électrophorèses.

Disons tout de suite qu'il nous est impossible de pouvoir parler de l'influence du traitement : en aucun cas nous n'avons trouvé d'électrophorèses faites avant et après traitement; il pourrait, cependant, être intéressant d'étudier si le traitement radiothérapique ne perturbe pas les différentes fractions.

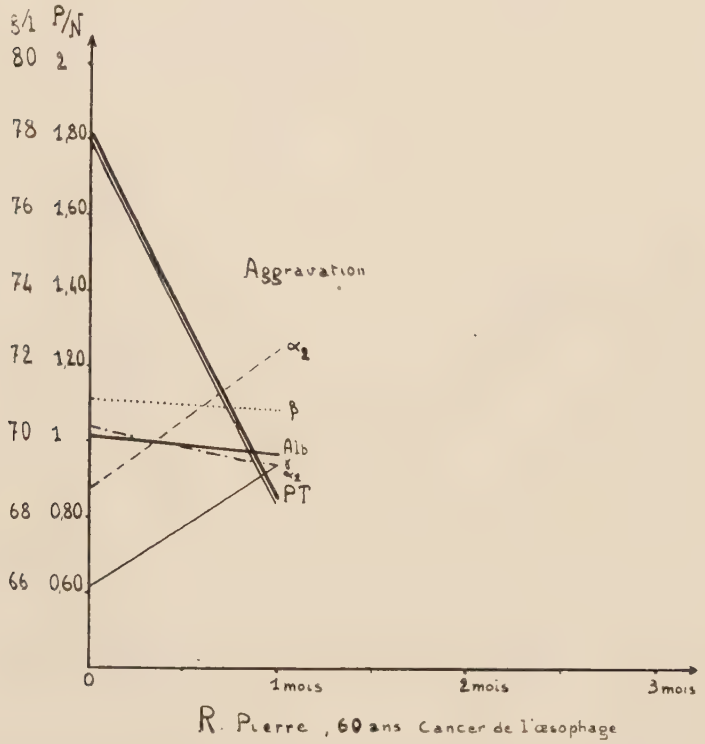
Les examens n'étaient pas faits de façon systématique à chaque consultation périodique, mais demandés sans régularité, lorsque la clinique faisait penser à priori à leur intérêt. On se privait, par cela même, des cas où l'examen clinique ne semblait pas les demander, et où ils auraient peut-être été intéressants.

Par conséquent, les conclusions que nous pouvons tirer des quelques cas que nous avons rassemblés sont entachées d'une forte suspicion statistique. Nous ne nous sommes donc pas livré au calcul, nous bornant à un exposé des résultats, qui paraissent d'ailleurs très suggestifs et réclament une investigation systématique qui pourra être faite dans le cadre d'une étude ultérieure.

Nous avons évidemment écarté tous les cas où l'observation ne nous a pas fourni de renseignements suffisants sur la période séparant les différentes électrophorèses; nous n'avons également pas utilisé les cas où l'état du malade est resté stationnaire, de sorte que nous avons finalement considéré 15 malades pour lesquels l'observation signale une amélioration ou une aggravation nettes. Pour 13 d'entre eux, 2 examens seulement ont été pratiqués; pour les 2 autres, nous possédons 3 électrophorèses. C'est donc 17 exemples d'évolution que nous allons étudier ici. Ces examens sont séparés par des intervalles de temps extrêmement variables, allant d'un mois à un an. Nous donnons ci-dessous deux exemples que nous avons portés sur un graphique (*pages* 67 *et* 68).

Pour chiffrer une aggravation ou une amélioration, il n'est

pas question de tenir compte de facteurs quantitatifs, par exemple des différents taux ou des paramètres qu'on peut en déduire, étant donné que les pools sont différents d'un examen à l'autre et qu'on n'a aucun moyen de caractériser cette tendance par rapport à des nombres absolus.



R. Pierre, 69 ans Cancer de l'œsophage

On ne peut que dresser le tableau suivant, purement qualitatif, montrant le nombre des sujets qui augmentent ou diminuent un taux en fonction de l'amélioration ou de l'aggravation.

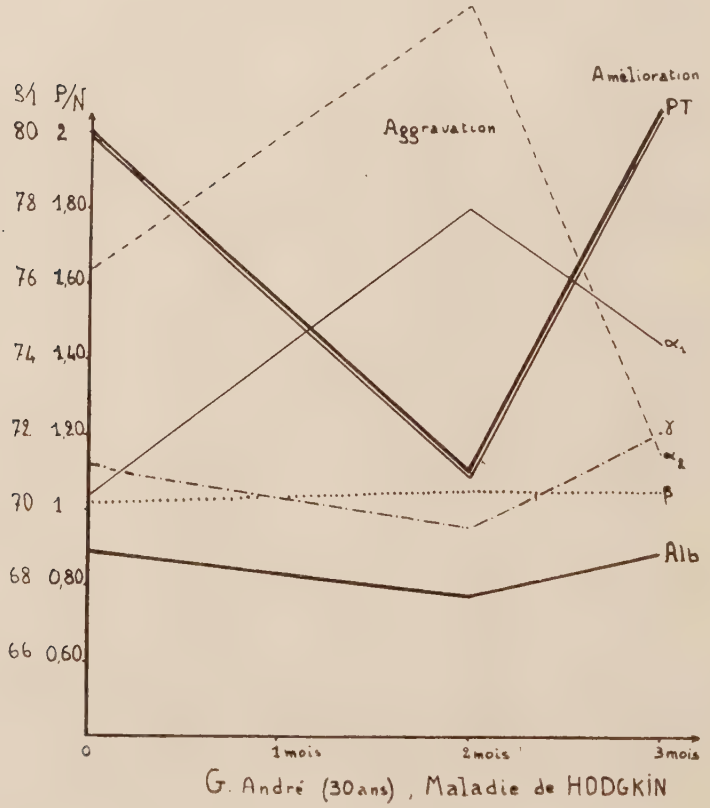
	AMELIORATION		AGGRAVATION	
	Augmentation.	Diminution.	Augmentation.	Diminution.
Protéines totales ..	6	1	1	8
Albumines	5	2	2	8
α_1-globulines	1	6	7	3
α_2-globulines	2	5	7	3
β-globulines	3	4	5	4
γ-globulines	4	2	3	7

L'interprétation des résultats est très aisée et montre qu'en pratique :

— *une amélioration* s'accompagne d'une augmentation du taux des Protéines totales, des Albumines et des γ-globulines, et d'une diminution des α_1 et des α_2-globulines;

— *une aggravation* correspond aux modifications inverses.

On ne peut rien dire des β-globulines qui sont indifférentes.



CONCLUSIONS

I. Chez les sujets normaux :

1° L'étude des Protéines totales plasmatiques chez 599 sujets nous a permis d'évaluer leur taux moyen à 72,7 g/l avec un écart-type de 4,4 g, taux qui correspond à un taux de Protéines totales sériques de 69,7 g/l. Nous n'avons noté aucune modification avec l'âge.

2° L'étude de l'électrophorèse proprement dite de 48 sujets normaux nous a permis de calculer les moyennes et les écarts-types correspondants.

Si nous avons noté des modifications avec l'âge, ces modifications semblent être dues au hasard.

II. — Chez les cancéreux :

(155 malades répartis en 16 catégories selon le type de cancer, et en 9 selon l'âge.)

Nous avons également calculé les moyennes et les écarts-types.

III. — Nous avons montré avec la méthode statistique :

1° *En comparant les cancéreux aux sujets normaux* :

a) Que le taux des Protéines totales des cancéreux, peu affecté par la question d'âge, diffère de façon significative du taux correspondant des sujets normaux : il y a groupement des valeurs aux deux extrémités de l'échelle des valeurs possibles;

b) que le taux des Albumines, également sans grande variation avec l'âge est abaissé de façon significative par rapport à celui des sujets normaux;

c) que le taux des α_1-globulines, qui présente chez les cancéreux de larges modifications anarchiques en fonction de l'âge, est augmenté de façon significative;

d) que le taux des α_2-globulines, un peu moins anarchique avec l'âge, est également augmenté de façon significative;

e) que le taux des β-globulines, peu variable avec l'âge, n'est pas perturbé de façon significative, sauf dans un cas de maladie de Kahler (β-myélome);

f) que le taux des γ-globulines, qui montre chez les cancéreux une augmentation nette avec l'âge, est augmenté de façon significative par rapport à celui des sujets normaux.

2° *En comparant entre eux* 6 *types de cancer* (cancers de la peau, des voies aérodigestives supérieures, du col utérin, du poumon, du sein et maladie de Hodgkin) : que le taux des Protéines totales et des différentes fractions électrophorétiques n'est pas modifié de façon significative selon le type de cancer.

IV. — Considérant l'évolution d'un petit nombre de nos malades, pour lesquels nous possédons deux ou plusieurs examens, nous avons montré que, pour la plupart d'entre eux :

a) Une amélioration de leur état s'accompagne d'une augmentation des Protéines totales, des Albumines et des γ-globulines, et d'une diminution des α_1 et des α^2-globulines.

b) Une aggravation correspond aux modifications inverses.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parfure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
J. REBOUL.

Vu : *Le Doyen,*
R. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 25 novembre 1957.
Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams (W. S.), Alling (E. L.), Lawrence (J. S.). — Multiple myéloma : its clinical and laboratory diagnosis with emphasis on electrophoretic abnormalities. *Amer. Journ. Med.* 1949, **6**, 141-161.

2. Andréoni (O.), Pisani (G.). — Sul comportamento delle plasma-proteine elettroforetiche nei tumori maligni; valutazione statistica su 152 casi. *Tumori* (Milano), 1953, **39**, 4, 289-295.

3. Ardry (R.). — L'exploration clinique des protéines sériques; l'électrophorèse, les réactions non spécifiques, les dosages sélectifs. *Ann. de Biol. clin.* 1952, **10**, 2.

4. Beck (G.), Splengler (G. A.). — Elektrophorese und Percuprimetrie der serum-proteine der karzinomatosen und tuberkulosen Patienten. *Helvet. Med. Acta* (Basel), 1955, **22**, 1, 98-107.

5. Bernfeld (P.), Homburger (F.). — Influence of tumor growth on the plasma proteins of Mice. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research*, 1954, **1**, 5.

6. — The influence of tumor growth on the plasma proteins in Mice. *Cancer research* (Chicago), 1955, **15**, 6, 359-364.

7. Roselli (A.), Piemonte (M.). — Alterazioni della protidemia nella diversa evoluzione delle metastasi da cancro mammario. *Tumori* (Milano), 1953, **39**, 4, 236-275.

8. Boyland (E.). — Chemistry of neoplastic tissu. *Ann. Rev. of Biochem.*, 1949, **18**, 217-242.

9. Bozzetti (E.), Prina (C.). — Ricerche elettroforetiche sulla denaturazione del siero. II Denaturazione termica del siero

di portatori di tumore. *Boll. del. Soc. Ital. di Biol. sperim.* (Napoli), 1955, **31**, 7-8, 956-958.

10. Brux (J. de). — Les myélomes : étude histo-biologique. *Rev. rhum.*, 1949, **16**, 394.

11. Carré (J.-C.). — Du polymorphisme du myélome plasmocytaire Thèse médecine Bordeaux, 1956.

12. Creyssel (R.), Morel (P.), Vieux (R.), Pichat (Mlle A.), Croizat (P.), Revol (L.). — L'électrophorèse du sérum au cours des hémopathies malignes. *Le Sang*, 1957, **1**, 34-60.

13. Davidson (D. A.), Lawrence (E. A.). — An electrophoretic study of plasma protein variations in rabbits bearing V_2 carcinoma. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research*, 1954, **1**, 11.

14. de Gaetani (G. F.). — Il problema biologico del cancro. *Min. med.*, 1950, **41-49**, 616-625.

15. Deebarre (F.). — La maladie de Kalher. Etude clinique et biologique. *Rev. rhum.*, 1949, **16**, 375-393.

16. — Recherches biochimiques sur la maladie de Kalher (à propos de l'étude humorale de 22 cas). *Sem. Hôp. Paris*, 1949, **25**, 2687-98.

17. Delmon (G.), Blanquet (P.), Babin (R.). — La microélectrophorèse chez les cancéreux. *Ann. de Biol. clin.*, 1954, **1-2**, 47-56.

18. Dillard (G. H. L.), Pearsall (R. H.), Chanutin (A.). — Electrophoretic, nitrogen, lipide and enzyme studies of plasma and plasma fractions in cancer. *Cancer Research*, 1949, **9**, 661-664.

19. Drevon (B.). — Le « diagnostic chimique » des états cancéreux. Réflexions sur quelques méthodes de laboratoire. *Biologie médicale*, 1953, **4**, 42.

20. Giordano (G.). — Modificazioni del tracciato elettroforetico in ratti portatori di tumore da benzopirene. *Boll. del. Soc. ital. di biol. sperim.* (Napoli), 1954, 30, 6, 612-14.

21. Gleason (T. L.), Friedberg (F.). — Filter paper electrophoresis of serum Proteins from small animals. *Physiol. Zool.*, 1953, **26**, 95-100.

22. Homburger (F.). — Studies on Hypoproteinemia. III Lymphoid hyperplasia and redistribution of nitrogen caused in mice by transplanted tumors. *Science*, 1948, **107**, 648-649.

23. Homburger (F.), Young (N. F.). — Studies on hyypoproteinemia; hypoproteinemia in patients with gastric cancer, its persistance after operation, in presence of body tissue repletion. *Blood*, 1948, **3**, 1460.

24. Huggins (Ch.). — Serum Proteins in Cancer. *Cancer Research*, 1949, **9**, 321-327.

25. Huggins (Ch.), Baker (R.). — Use of serum proteins in measuring activity of prostatic cancer. *Cancer Research*, 1951, **11**, 428-431.

26. Kay (H. E. M.). — The value of paper electrophoresis of serum proteins in diagnosis of ascites. *Brit. Med. Journ.* (London), 1954, **30**, 9, 1025-1028.

27. Kerjean (H.). — Le phosphore radio-actif P 32 dans la maladie de Kahler. Thèse médecine Bordeaux, 1955.

28. Kessel (M.), Kessel (I.). — Elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen bei Tumoren. *Zeitschr. für Klin. Med.* (Berlin), 1954, **151**, 6, 526-541.

29. Locher (R.). — Das elektrophoretische Serumeiweissbild bei der Krebskrankheit. Inaugural Dissertation. Felizian Rauch., impr., Innsbruck, 1951.

30. Lombard (S.). — L'électrophorèse sur papier dans les ictères. Thèse médecine Bordeaux, 1955.

31. Martin (N. H.), Franglen (E. T.). — The use and limitations of filter paper electrophoresis. *Journ. of Clin. Pathol.* (London), 1954, **7**. 2, 87-105.

32. Mehl (J. W.). — Electrophoretic Studies of the plasma protein changes in neoplasic diseases. *Texas Reports on Biology and Medecine*, 1950, **8**, 2, 169-182.

33. Mider (G. B.), Alling (E. L.), Morton (J. J.). — The effect of neoplasie and allied diseases on the concentration of the Plasma Proteins. *Cancer*, 1950, **3**, 56-65.

34. Petermann (M. L.), Hogness (K. R.). — Estudios electroforeticos en las protéinas del plasma de enfermos con neoplasia. *Día Médico* (Buenos Aires), 1950, **22**, 42, 1718-1720.

35. — Electrophoretic Studies on the plasma proteins of patients with neoplasic disease : I. Gastric cancer; II. An acid protein present in the plasma. *Cancer*, 1948, **1**. 100-103, 104-108.

36. Petermann (M. L.), Hogness (K. R.), Karnofsky (D. A.). — Electrophoretic studies on the plasma proteins of patients with peoplasic disease. III. Lymphomas and Leukemias. *Cancer*, 1948, **1**, 109-119.

37. Recoules (A.). — Contribution à l'étude électrophorétique du sérum dans les cancers de la prostate. *Ann. de biol. clin.*, 1957, **7**, 9, 515-518.

38. Roberts (S.). — The influence of the adrenal cortex on serum protein metabolism in normal and malignant lymphoïd tissue. *Cancer Research*, 1954, **14**, 582-587.

39. Schultz (J.), Shay (H.), Jamison (W.), Gruenstein (M.). — Electrophoretic analysis of the serum of rats bearing tumors induced by gastric instillation of methylcholanthrene. *Cancer Research*, 1952, **12**, 294-295.

40. Seibert (F. B.), Seibert (M. V.), Atno (A. J.), Campbell (H. W.). — Variations in protein and polysaccharide content of sera in chronic diseases, tuberculosis, sarcoidosis and carcinoma. *Journ. of clin. Investig.*, 1947, **26**, 90-202.

41. Stewart (P. D.), French (I. W.). — Electrophoresis of serum proteins in ten cases of disseminated cancer. *Journ. of the Royal Army Med. Corps* (London), 1956, **102**, 1, 44-47.

42. Soulier (J.-P.). — L'électrophorèse dans le myélome. *Le Sang*, 1950, **21**, 37.

43. Toennies (G.). — Protein chemical aspects of cancer. *Cancer Research*, 1947, **7**, 193-229.

44. Usselio (G.), Calciati (A.), Radica (U.). — Espressioni immunobiologiche aspécifiche dell'organismo umano nel corso dei tumori maligni. *Min. Med.*, 1952, **43**, 57, 89-96.

45. Verga (V.), Giordano (G.), Nigro (R.). — Quadro elettroforetico del siero di cancerosi prima e dopo terapia Roentgen. *Fruili Medico*, 1955, 831-840.

46. Wharton (D. R. A.), Miller (G. L.), Wharton (M. L.), Hankwitz (R. F.), Miller (E. E.). — The effect of tumors on antibody levels in mice. *Cancer Research*, 1951, **11**, 127-133.

47. Winzler (R. J.). — Plasma Proteins in cancer. *Advances in Cancer Research*, 1953, 506-548.

48. Yasuda (T.), Maruyama (K.), Masegawa (Y.), Sannomiya (M.), Akiyama (I.). — Filter-paper electrophoretic studies of ascitic tumors. *The Japanese Journal of Cancer Research* (Tokyo), 1955, **46**, 2-3, 114-117.

49. Zeldis (L. J.), Allings (E. L.), Mac Coord (A. B.), Kulka (J. P.). — Plasma protein metabolism-electrophoretic studies; chronic depletion of circulating proteins during low protein feeding. *Journ. of Experim. Med.*, 1945, **82**, 157-179.

Dépôt légal effectué en 1957 (4e trimestre).

24982. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1957.